



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ATAĞINDA
SERUM ÜRİK ASİT SEVİYESİ VE
ÜRİK ASİT / KREATİNİN ORANININ ÖNEMİ**

Dr. İbrahim OCAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2010



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ATAĞINDA
SERUM ÜRİK ASİT SEVİYESİ VE
ÜRİK ASİT / KREATİNİN ORANININ ÖNEMİ**

Dr. İbrahim OCAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2010



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI AKUT ATAĞINDA
SERUM ÜRİK ASİT SEVİYESİ VE
ÜRİK ASİT / KREATİNİN ORANININ ÖNEMİ**

Dr. İbrahim OCAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ahmet URSAVAŞ

BURSA-2010

İÇİNDEKİLER

| | |
|------------------------|-----|
| Özet..... | ii |
| Summary..... | iii |
| Giriş..... | 1 |
| Gereç ve Yöntem..... | 25 |
| Bulgular..... | 28 |
| Tartışma ve Sonuç..... | 38 |
| Kaynaklar..... | 44 |
| Teşekkür..... | 50 |
| Özgeçmiş..... | 51 |

ÖZET

Serum ürik asidinin bir pürin yıkım ürünü olup hipoksik durumlarda arttığı gösterilmiştir. Serum ürik asidinin bozulmuş oksidatif metabolizma için bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda serum ürik asit seviyesinin önemine ilişkin az sayıda bilgi mevcuttur. Bu çalışmada KOA akut atağı (AA) olan hastalarda serum ürik asit düzeyi ve serum ürik asidinin kreatinine oranının hipoksinin göstergesi olup olamayacağı, solunum fonksiyon testi ve arter kan gazı ile serum ürik asit düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya 70 KOA AA'lı olgu (67 E, 3 K) ve 36 sağlıklı birey (24 E, 12 K) alındı. Olguların yaş ortalaması 67.38 ± 0.99 , sağlıklı bireylerde 47.11 ± 2.26 idi.

Elde edilen sonuçlara göre KOA AA'lı olguların serum ürik asit düzeyleri tedavi öncesi ortalama 6.48 ± 0.25 mg/dl, tedavi sonrası ortalama 5.74 ± 0.24 iken, kontrol grubunun 3.75 ± 0.18 mg/dl idi. KOA AA'lı olgularda tedavi öncesi serum ürik asit düzeyi ve serum ürik asidinin kreatinine oranı tedavi sonrasına göre anlamlı derecede yükseldi ($p < 0.001$, $p < 0.01$). KOA AA'lı olguların hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası serum ürik asit düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yükseldi ($p < 0.001$). Tedavi sonrası ürik asidin düşmesi ile birlikte solunum fonksiyon testi parametrelerinde ve arter kan gazı değerlerinde belirgin düzelme vardı.

Korelasyon analizinde, KOA AA grubunun bazal serum ürik asidinin kreatinine oranı ile PaCO_2 arasında anlamlı pozitif korelasyon ($p < 0.01$), bazal PaO_2 değeri arasında anlamlı negatif korelasyon ($p < 0.05$) saptandı.

Sonuç olarak, KOA olgularında serum ürik asit ve ürik asidin kreatinine oranının hipoksi belirteci olarak kullanılabileceği saptandı.

Anahtar kelimeler: KOA akut atak, serum ürik asit, serum ürik asit / kreatinin oranı, solunum fonksiyon testi, arter kan gazı.

SUMMARY

Serum Uric Acid and Uric Acide to Creatinine Ratio Important in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Serum uric acid (UA), the final product of purine degradation, has been shown to be increased in the hypoxic state. Importantly, serum uric acid has been proposed as a marker for impaired oxidative metabolism. Few data exist regarding the significance of serum UA in patients with COPD. In this study, we have investigated the value of serum uric acid and serum UA to creatinine ratio in akute exacerbations COPD with hypoxia as a marker of hypoxia and relation of serum uric acid levels and UA to creatinine ratio with pulmonary function tests and arterial blood gases.

Seventy patients with COPD exacerbations and 36 healty subjects were invastigated. The mean age was 67.38 ± 0.99 year in patients with COPD and 47.11 ± 2.20 year in healthy subjects. In patients with akute exacerbations COPD, pretreatment mean serum UA levels were 6.48 ± 0.25 mg/dl and posttreatment levels were 5.74 ± 0.24 mg/dl. Mean serum UA was 3.75 ± 0.18 mg/dl in healthy subjects. These data showed that pretreatment levels of mean serum UA and serum UA to creatinine ratio was higher when compared to posttreatment level ($p < 0.001$, $p < 0.01$). Also there were significant differences between both pre and post treatment mean serum UA levels and healthy controls serum UA levels ($p < 0.001$). After treatment, serum UA level was decreased and pulmonary function tests and arterial blood gases were improved.

As a result of correlation analysis, group of acute exacerbations COPD is serum UA to creatinine ratio between positive correlated to PaCO_2 ($p < 0.01$) and negatively correlated to PaO_2 ($p < 0.05$).

In conclusion, our findings indicate that serum uric acid levels and uric acid to creatinine ratio may be a marker of hypoxia in patients with COPD.

Key words: COPD acute exacerbation, serum uric acid, uric acid to creatinine ratio, pulmonary functions tests, arterial blood gases.

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. KOAH'ın tipik özelliği olan sürekli hava akımı sınırlaması, genellikle ilerleyicidir ve zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir (1). KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açabilmektedir (2).

Amerikan Toraks Derneği (ATS) KOAH'ı "kronik bronşit veya amfizeme bağlı hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli bir hastalıktır; hava akımı obstrüksiyonu genellikle progresif olup, hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte olabilir ve kısmen reversibl olabilir" şeklinde tanımlanmıştır (3).

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)'un tanımı ise "KOAH, tam reversibl olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterli bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlanması genellikle progresif olup zararlı gaz ve partiküllere akciğerlerin anormal inflamatuvar cevabı ile birlikte" şeklindedir (4).

Kronik bronşit, ardı ardına iki yıl, yılda en az üç ay boyunca öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır (5).

Amfizem, terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın, duvar harabiyeti ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (3).

Sigara, KOAH gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Veriler, gelişmiş ülkelerde sigara içiminin erkek KOAH olguların %85-90'ında etken olduğunu göstermektedir (6).

KOAH'ın ayırıcı tanısında dispneye neden olan veya hava akımı kısıtlaması ile seyreden bronşiyal astım, kistik fibrozis, hipogamaglobulinemi, bisinozis, bronşektazi, bronşiyolitis obliterans, konjestif kalp yetmezliği,

lenfanjioleiomyomatozis gibi bazı interstisyel akciğer hastalıkları yer almaktadır (7).

Epidemiyoloji

KOAH tüm dünyada önemli ve giderek artan bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre 2002 yılında dünyada 5. ölüm nedeni olan KOAH 2030 yılında 4. ölüm nedeni haline gelecektir (8). DSÖ 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre her yıl 2.7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir (9).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı 1997'de 203/100 000'dir (10). 1976'da Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü erişkinlerde KOAH prevalansının %13.6 (erkeklerde %20.1, kadınlarda %8.2) olduğu bildirilmiştir (11). Mevcut veriler ülkemizde 2.5-3 milyon KOAH'lı hastanın bulunduğunu işaret etmektedir (9).

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının metaanalizinde 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (12).

Adana ilinde 2004 yılı ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %19.1 olduğu saptanmıştır (13).

Risk Faktörleri

KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri.

| ÇEVRESEL FAKTÖRLER | KONAKÇI İLE İLGİLİ FAKTÖRLER |
|--|---|
| SİGARA İÇİMİ Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi | Alfa 1 AT eksikliği Etnik faktörler Genetik faktörler Aile öyküsü |
| MESLEKİ MARUZİYET Hava kirliliği Dış ortam İç ortam | Yaş Hava yolu aşırı duyarlılığı Atopi Düşük doğum ağırlığı |
| SOSYOEKONOMİK FAKTÖRLER | Cinsiyet |
| DİYETLE İLGİLİ FAKTÖRLER Yüksek tuzlu diyet Diyette antioksidan vitamin azlığı Diyette doymamış yağ asitlerin azlığı | Solunum yolu enfeksiyonları Semptomlar (aşırı mukus) Toraks deformiteleri |
| İKLİM Yükseklik | |

1) Aktif ve Çevresel Tütün Dumanı

Günümüzde KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara içiminin sorumlu olduğu, sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde KOAH gelişme riskinin 9.7–30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda ise %69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. İçilen sigara miktarı ile FEV₁'deki yıllık azalmanın büyüklüğü arasında çok güçlü bir doz-cevap ilişkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Sigara içiminin etkileri, sigara içiminin yoğunluğu ile (Günde içilen sigara miktarı (Paket) x sigara içme süresi/yıl) yakından ilişkilidir. Hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü saptanır. Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV₁'deki yıllık azalmada küçülme, solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir. Sigara içenlerin %50'sinde kronik bronşit gelişirken ancak %15-20'sinde klinik olarak

anlamli boyutta KOAH gelişmektedir. Bu durum, bazı sigara içicilerin sigara dumanının zararlı etkilerine karşı daha duyarlı olmasıyla ilişkili olabilir (14).

Sigara dumanı etkileri erken yaşta başlayabilir. Pasif sigara içicisi çocuklarda pulmoner fonksiyonlar bozulur ve solunumsal hastalıklar artar (15).

Sigara içmeyen bireylerde 35 yaşından sonra FEV₁ azalması 30 ml/yıldır. Sigara içenlerde bu azalma iki kat daha fazla olup, duyarlı sigara içicileri olarak adlandırılan grupta ise yılda 120–150 ml'dir. Bu kişilerde semptomatik hastalığın 50–60 yaşlarında ortaya çıkması beklenir. Ancak 40–50 yaş arasında sigara bırakılırsa FEV₁ azalması yavaşlar ve sigara içmeyenlerdeki hıza ulaşır. Dolayısı ile hastalık semptomlarının gelişmesi 70'li yaşlara kayar. Ülkemizde KOAH tanısı konulan 92 hastanın %70.6'sının sigara içtiği ve ortalama sigara tüketimlerinin 56.5 paket-yıl olduğu görülmüştür (16).

Sigara içmeyenlerin sigara dumanı etkisinde kalmasını ifade eden "pasif sigara içiciliği" de solunum semptomlarına ve KOAH gelişimine neden olabilir. Sigara içen ebeveynlerin çocuklarında solunum semptomu ve solunum yolu hastalığı prevalansı yüksektir. Bu çocukların akciğer fonksiyon testlerinde de sigara içmeyen ailelerin çocuklarına göre küçük ama ölçülebilir farklar görülmüştür (17).

2) Mesleki Karşılaşma

İş yeri ortamında organik-inorganik toz, duman ve gaz maruziyetinin de KOAH gelişiminde katkıları önemlidir. KOAH riski yüksek olan meslekler arasında maden işçiliği (silika, kadmiyum ve kömür gibi), metal işçiliği, ulaşım sektörü, odun/kağıt üretiminde çalışma, çimento, tahıl ve tekstil işçiliği gelmektedir. Organik toz, iritan madde ve partikül maruziyeti özellikle sigara içicilerde KOAH gelişme riskini artırmaktadır (14)

Meslek nedenli maruz kalma sonucu yıllık FEV₁'de azalmanın hızlanması, KOAH prevalansı ve mortalitesini artırmaktadır. Meslekleri nedeniyle zararlı maddeler soluyan kişiler ayrıca sigara da içiyorlarsa, KOAH gelişme riski daha da artmaktadır (18).

3) Genetik Faktörler

Konjenital α -1 antitripsin (AAT) enzim eksikliği, serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişme riski ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır (19). Kalıtsal AAT eksikliği günümüzde KOAH, gelişimine neden olduğu bilinen tek genetik anormalliktir. AAT eksikliği otozomal dominant geçişli bir hastalıktır ve genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda ortaya çıkar. Bu genetik hastalık nisbeten genç yaşta şiddetli KOAH gelişenlerde, özellikle onların kardeş ve ailelerinde varsa ve az sigara veya hiç içmeyenlerde şüphe edilmelidir (20).

Proteaz inhibitörü olarak da bilinen AAT, karaciğer tarafından yapılan bir serum proteindir. Normalde akciğerlerde bulunur, başlıca rolü nötrofil elastaz inhibisyonudur. AAT normal serum düzeyleri 150-350 mg/dl'dir. Şiddetli eksiklik kategorisindeki kişilerin %95'den fazlası, pızz olarak gösterilen homozigot alelidir. Klasik metodla 80 mg/dl'nin altında ise fenotip tayini yapılmalıdır (21).

Sigara içimine maruz kalan AAT eksikliği olan insanlarda, KOAH erken gelişir ve eksikliği olmayan insanlara göre şiddetli seyreder (22).

Monozigot ve dizigot ikizlerin aile bireylerinde yapılan çalışmalarda kişisel veya ailenin sigara içme özelliğinden ve diğer iç ortam hava kirliliğinden bağımsız olarak kronik bronşit gelişimi için genetik eğilimin bulunduğu ileri sürülmüştür. Yayınlanan son bir çalışmada, erken başlangıçlı KOAH'a sahip hastaların birinci derecede akrabalarında akciğer fonksiyonlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir (23).

4) Cinsiyet ve Sosyoekonomik Faktörler

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, erkekler arasında KOAH prevalansı ve mortalitesinin kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yapılan son çalışmalarda sigara içiminin zararlı etkilerine karşı kadınların erkeklerden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (24). Bu farklılığa, cinsler arasında hastalık gelişimi yönünden duyarlılık farkının mı, yoksa çevresel etkenlerle karşılaşmadaki farklılığın mı neden olduğu henüz bilinmemektedir (25). Gelişmekte olan ülkelerde cinsler arasında bu denli farklılık

gözlenmemektedir. Bu ülkelerde risk faktörleriyle çocukluk döneminde yoğun karşılaşma, farklılığın ortaya çıkışını önleyebilir. Yapılan birçok çalışmada, KOAH morbidite ve mortalitesinin düşük sosyoekonomik gruplarda (eğitim ve gelir düzeyi düşük kesimlerde) daha yüksek olduğu ve KOAH tanısı ile hastaneye başvuruların bu kesimlerde 3 kat fazla olduğu bildirilmiştir (26).

5) Solunum Yolu Enfeksiyonları

Alt solunum sistemi enfeksiyonları KOAH gelişiminde rolü olan bir başka faktördür. Çocuklukta geçirilen solunum sistemi enfeksiyonları, akciğer gelişimini ve akciğer savunma mekanizmalarını etkileyerek daha ileri yaşlarda KOAH gelişme riskini artırabilir. KOAH'lı hastalarda solunum sistemi enfeksiyonları daha sonraki fonksiyonel bozulmayı hızlandırabilir. KOAH varlığı, solunum sistemi enfeksiyonlarının insidansını ve şiddetini artırabilir (27, 28).

Patogenez

Etiyopatolojik faktörler KOAH gelişimine neden olan inflamasyonu başlatır. İnflamasyon, proteaz- proteaz inhibitör dengesizliği, oksidan-antioksidan dengesizliği, artmış bronş aşırı duyarlılığı, aşırı mukus sekresyonu, otoimmünite KOAH patogenezinde yer alan başlıca unsurlardır (29).

KOAH'da patolojik değişiklikler lokalizasyona göre üç gruba ayrılabilir. Bunlar, büyük hava yolları, küçük hava yolları ve akciğer parankimine ait patolojik değişikliklerdir. İlerlemiş KOAH olgularında hava yolları ve akciğer parankimi harabiyetine sekonder olarak pulmoner vasküler sistemde, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler ortaya çıkar (30).

KOAH vakalarının büyük hava yollarında çok sayıda morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Bunlar; submukozal müköz bezlerde genişleme (hipertrofi), düz kas hiperplazisi, duvarda kalınlaşma, kartilaj atrofisi, enflamasyon ve epitel tabakasına ait değişikliklerdir. Büyük hava yolları epitel tabakasına ait tanımlanan değişiklikler atrofi, goblet hücrelerinde sayıca artış, fokal skuamöz metaplazi, silli hücre sayısında ve ortalama sil uzunluğunda azalmadır (30, 31).

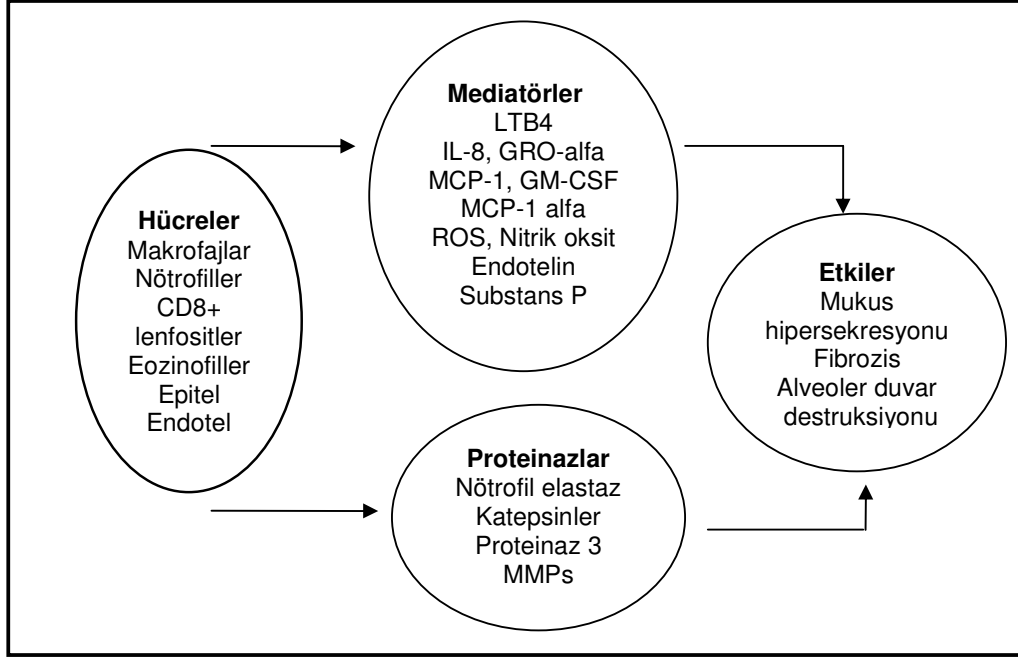
Sigara içenlerde yapılan bronş biyopsi çalışmalarında mononükleer hücre infiltrasyonu predominanttır ve az sayıda nötrofil birikimi vardır. Fakat bu hastaların lavaj örneklerinde nötrofil sayısı belirgin olarak yüksektir. Aynı şekilde KOAH olgularının balgamlarında nötrofil sayısı önemli oranda artmaktadır. Bu farklılığın nedeni kesin olarak ortaya çıkarılamamıştır. Biyopsi örneklerinde, nötrofillerin daha çok bronş epitel tabakası ve submukozal mukus bezleri olmak üzere özgül bölgelerde yoğunlaştığı gözlenir (32).

Lenfositik hücrelerin büyük çoğunluğu CD8 hücrelerdir. Akut, özellikle bakteriyel iltihap atakları araya girdiğinde yüzey epitelinde erozyon ya da ülserler meydana gelebilir. Özellikle tekrarlayan akut bronşit ataklarından sonra bronş yüzey epitelinde skuamöz metaplazi görülebilir. Bronş duvarında ayrıca düz kas hücre hiperplazisi de meydana gelebilir. KOAH'lı hastaların bronş biyopsilerinde astımlı hastalara benzer şekilde doku eozinofil sayısında artış tespit edilmiştir (34). Ancak eozinofil sayısı özellikle akut atak döneminde artar (35). Ayrıca KOAH olgularında eozinofiller astımdan farklı olarak degranüle değildir ve lavajda eozinofil katyonik protein (ECP) seviyesi düşük bulunmuştur.

Küçük hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşları ve bronşiyolları kapsar. KOAH'ta hava yolu direnci artışının en önemli nedeni, bu hava yollarında oluşan yapısal değişikliklerdir (33).

KOAH olgularında periferik hava yollarında histopatolojik olarak tespit edilen başlıca bulgular; mukus plaklarıyla lümenin tıkanması, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarı enflamasyonu, fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiyol-alveol tutamalarının kaybı, bronşiyollerde daralma ve bükülmedir (34). Küçük hava yollarında enflamasyona bağlı ortaya çıkan yapısal değişiklikler hava yolları duvarının kalınlaşmasına neden olur (35).

KOAH'lılarda yapılan çalışmalarda, küçük hava yolları adventisya tabakasında B-lenfosit ve CD8 T-lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiştir (31). KOAH'da hücrel mekanizmaların özeti Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1: KOAH' ta hücresel mekanizmalar.

Küçük hava yollarında oluşan peribronşiyal enflamasyon bronşiyol-alveol bağlantılarını hasarlandırır. Bunun sonucunda membranöz hava yollarını açık tutmaya yarayan destek dokusunun kaybı ile erken ekspiratuar kollaps gelişir. Bu patolojik bulgu aynı zamanda amfizemin şiddetinin göstergesidir (35).

KOAH'da enflamatuar olayların akciğer parankimasında neden olduğu patolojik değişiklikler alveol duvar destruksiyonu ve amfizemdir. 1985 yılından beri amfizemin tanımı "aşırı fibrozis olmaksızın terminal bronşiyollerin distalindeki hava boşluklarının ve alveol duvarlarının kalıcı ve anormal genişlemesi" şeklinde yapılır (36). Ancak son çalışmalarda bazı amfizemli hastaların alveol duvarlarından kollajen artışı ve aktif fibrozis tespit edilmiştir (37). Destrüktif süreç hava boşluklarında genişleme olmadan yani amfizematöz değişiklikler başlamadan önce mikroskopik olarak belirlenebilir (38).

Patolojik anatomik lokalizasyonuna göre 4 temel amfizem tipi vardır.

1. Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrlöbüler) amfizem

Sentrasiner amfizem asinüsün merkezi bölgesi ve respiratuar bronşiyollerde sınırlı fokal bir destrüksiyon alanıdır. Özellikle uzun süreli sigara içicilerde ve pnömokonyozda izlenen amfizem tipidir. Üst loblarda ve alt lobun üst bölgelerinde gelişir.

2. Panasiner Amfizem

Panasiner amfizemde asinüsteki tüm alveollerde harabiyet vardır ve daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve α -1 antitripsin eksikliğinde görülür.

3. Distal asiner Amfizem (paraseptal, subplevral amfizem)

Terminal respiratuar ünitenin proksimal kısımları sağlam kalırken periferik bölgelerde alveollerin duvarlarının hasarlanması sonucu plevra altlarında görülür. Distal asiner amfizem apikal bül oluşumuna sebep olabilir ve özellikle gençlerde bülün rüptürü sonucu spontan pnömotoraks gelişebilir.

4. Düzensiz amfizem

Daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir. Akciğer parankiminde bu tip amfizem dokusuna öncülük eden lezyon sıklıkla küçük nodüler nedbelerdir (örneğin, tüberküloz veya infarkt nedbesi). Bu tip amfizemin yaygınlığı öncülük eden nedbe alanlarının yaygınlığına bağlıdır.

Akciğerde 10 mm'yi aşan boyutlarda boşluklardan oluşan amfizem varsa büllöz amfizem adı verilir. Büllöz amfizem tipik olarak üst loblarda görülür. Makroskopik olarak hemen daima subplevral yerleşimlidir (39).

Fizyopatoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) sigara gibi zararlı gaz ve partiküllere karşı akciğerlerin (solunum yolları, parankim ve kaslar gibi organ ve sistemlerin) enflamatuar hastalığıdır. Hava yollarında hava akım kısıtlanması vardır. Solunum yollarındaki değişiklikler geri dönüşsüzdür. Akciğerlerdeki değişiklikler ilerleyicidir (40).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının fizyopatolojisi;

1. KOAH daha çok periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik geri çekim basıncında (“elastic recoil”) azalmadan kaynaklanan ekspiratuar itici basınçta azalma,

2. Ventilasyonun ve kan akımının dengesiz dağılımının sebep olduğu arteriyel hipoksemi ve ilerlemiş KOAH olgularında oluşan hiperkapni,

3. Solunum mekaniğindeki değişikliklere ilave olarak çizgili kas performansındaki azalmalara bağlı olarak KOAH’da egzersiz performansında azalma,

4. Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması yüksek volümlerde solunumunu sürdüren KOAH’lılarda aşırı havalanmaya sebep olur. Aşırı havalanma ekspirasyon sonu intrinsik pozitif basıncın (İPEED) artmasına ve inspiratuar solunum kasları üzerinde aşırı yük oluşmasına sebep olur. İspiratuar solunum kas yorgunluğu ve güçte azalma,

5. Total akciğer kapasitesi, statik kompliyansın elastik geri çekme basıncı ve difuzyonda azalma ile karakterize kronik sistemik enflamatuar bir hastalıktır (41).

KOAH gelişimi için kısmen genetik olarak belirlendiği düşünülen hastalığa yatkınlığa ek olarak toksik gaz ve partiküllere maruziyet gerekmektedir. En önemli zararlı uyarının sigaradır. KOAH’a yol açan zararlı gaz ve partiküller akciğerlerde inflamasyona ve doku destrüksiyonuna neden olur, destrüksiyonu sınırlamakla görevli savunma mekanizmalarını zayıflatır ve tamir mekanizmalarını bozarlar. Akciğer dokusu hasarının sonuçları mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozisi, parankim destrüksiyonu (amfizem) ve vasküler değişikliklerdir.

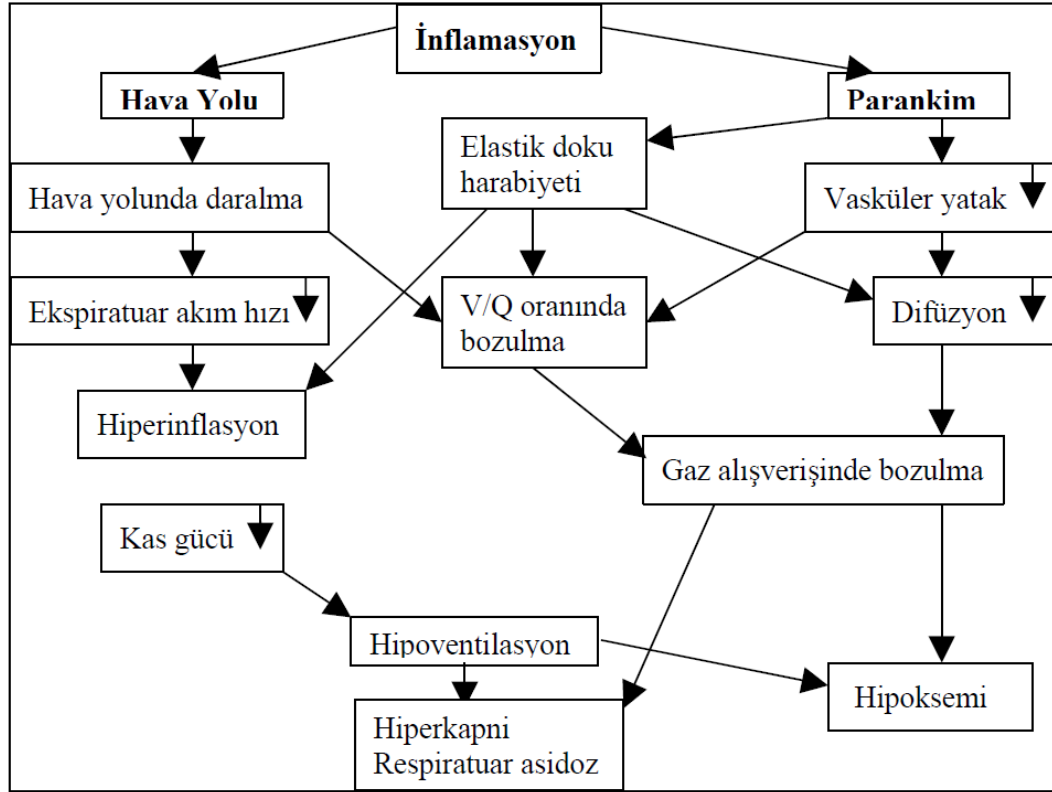
KOAH’ta meydana gelen bu patolojik değişiklikler fizyolojik anormalliklere neden olurlar. Karakteristik fizyopatolojik durum mukus hipersekresyonu, silia disfonksiyonu, hava akımı kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz değişim anormalliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimidir (42).

Küçük hava yollarındaki obstrüksiyon, parankimal destrüksiyon ve pulmoner vasküler anormallikler akciğerin gaz değişim kapasitesini azaltır. Böylece önce hipoksemi ve sonrasında hiperkapni gelişir. Hipoksemi

başlangıçta yalnızca egzersiz esnasında oluşurken, ilerleyen dönemlerde istirahatte de ortaya çıkmaktadır. Hipokseminin başlıca nedeni ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliğidir. Küçük hava yollarındaki duvar harabiyeti V/Q dengesizliği ile ilişkilidir Bronşiyal inflamasyonun da etkisiyle ventilasyonun dağılımı bozulmaktadır. Parankimde ise akciğer dokusunun destrüksiyonu (amfizem) diffüzyon kapasitesinin azalmasına ve gaz değişiminin bozulmasına neden olmaktadır (43).

Son yıllarda KOAH'ın sadece akciğerleri etkileyen bir hastalık değil, sistemik inflamasyon, iskelet kası fonksiyon bozukluğu, beslenme ve metabolizma bozukluğu, endotel fonksiyon bozukluğu ve renal dolaşım bozukluğuyla seyreden sistemik bir hastalık olduğu gösterilmiştir (30, 44).

KOAH' da fizyopatolojik değişimlerin özeti Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil-2: KOAH'da fizyopatolojik değişimler (45).

Klinik Bulgular Ve Tanısal Yaklaşım

KOAH tanısında başvurulan yöntemler tablo-2'de özetlenmiştir.

1) Semptomlar ve Klinik Muayene Bulguları

KOAH'lı hastalarda başlıca semptomlar; öksürük, balgam çıkartma ve nefes darlığıdır.

KOAH tanısı semptomlar ve risk faktörlerinin varlığında konur ve spirometri ile doğrulanır. Bu semptomlar, KOAH'a özgü olmayıp nonspesifik semptomlardır. Tanıda risk faktörlerinin ayrıntılı incelenmesi gerekir.

Fizik muayenede; solunum sistemi oskültasyonunda, erken dönemde ekspiryum uzunluğu ve zorlu ekspirasyonda hırıltılı solunum duyulabilir. Obstrüksiyon ilerledikçe istirahatte hırıltılı solunum duyulabilir ve zorlu ekspirasyon zamanı uzar. Aşırı havalanmaya bağlı olarak göğüs ön-arka çapı artar, fıçı göğüs gelişir. Göğüs kafesi ekspansiyonunda azalma olur. Perküsyonda, sonorite artar. Oskültasyonda, solunum sesleri azalır, ronküsler ve kaba raller duyulabilir. Kalp sesleri çoğu zaman derinden duyulur. Yardımcı solunum kaslarının solunuma katıldığına görülmesi ve büyük dudak solunumu genellikle ileri derecede hava akımı obstrüksiyonunu gösterir. Bu dönemde hastalarda ileri derecede hipoksemiye bağlı santral siyanoz gözlenir. Kor pulmonale gelişmesi ile periferik ödem, juguler venöz dolgunluk, karaciğerde büyüme ve hassasiyet ortaya çıkar (46).

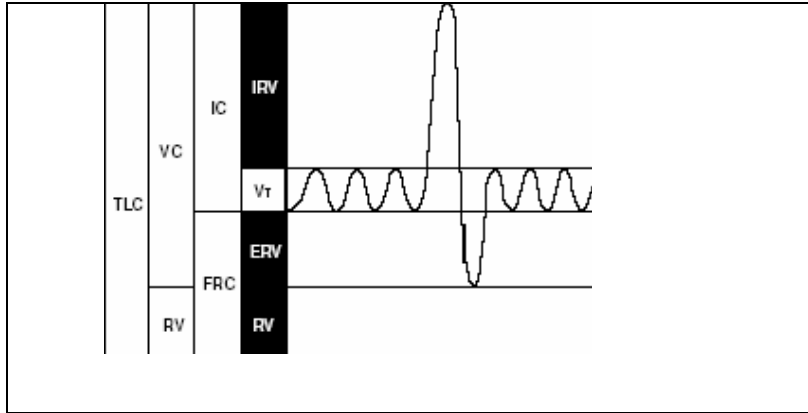
Tablo-2: KOAH tanısında başvurulan yöntemler.

| |
|--|
| <p>SEMPTOMLAR, RİSK FAKTÖRLERİ</p> <p>SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ</p> <ul style="list-style-type: none">*Spirometri*Reversibilite testi*Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)*Ekspiratuar zirve akım hızı (PEF) <p>RADYOLOJİ</p> <ul style="list-style-type: none">*Akciğer grafisi*Bilgisayarlı Tomografi (BT) |
|--|

2)Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

KOAH'ta en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızlarında azalma olmasıdır (47). Spirometrik testlerle ekspiratuar akım hızları ayrıntılı olarak incelenebilir.

FVC (zorlu vital kapasite) manevrası; TLC (Total akciğer kapasitesi) düzeyine kadar derin bir inspiriyum yapıldıktan sonra RV (Rezidüel volüm) düzeyine kadar hızlı ve zorlu bir ekspirasyondan oluşur (Şekil-3). Zorlu ekspirasyon sırasında oluşan akım çeşitli faktörlerden etkilenir. Zorlu ekspirasyonda plevral ve alveoler basınçlar ağız basıncından yüksektir. Ekspirasyonun erken dönemi (zirve akımı hızı-PEF) efora bağlıdır. Ekspirasyon devam ettikçe alveollerden ağıza doğru basıncın azalmasına bağlı olarak intratorasik hava yollarındaki basınç plevra basıncının altına iner ve hava yolları dinamik kompresyona uğrayarak kapanır. Bu bölümde hava akımı efordan bağımsızdır ve akciğerin elastik recoil gücü, hava akımına karşı oluşan direnç ve kompresyona uğrayan hava yollarının elastik özellikleri ile belirlenir (48).



Şekil-3: Akciğer Volüm ve Kapasiteleri (48).

Birinci saniyede çıkarılan ekspirasyon volümü (FEV_1); hava yollarının çapını yansıtan en önemli parametredir. FEV_1 'in azalması hava yolu obstrüksiyonunun tipik bulgusu olmakla birlikte, büyük hava yollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir.

FEV₁/FVC; Erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV₁/FVC oranı daha duyarlı bir indekstir. Orta-ileri derecedeki KOAH'ta ise FEV₁ değeri hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıtmaktadır. Dolayısıyla GOLD rehberinde, KOAH evresinin belirlenmesinde FEV₁ ile FEV₁/FVC'nin birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir (Tablo-3). Buna göre bronkodilatör sonrası FEV₁ değeri normal olmakla birlikte FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusudur ve hafif şiddetteki olguları tanımlamaktadır. Orta ve ileri olgularda ise FEV₁/FVC'nin %70'in altında ve postbronkodilatör FEV₁ %80'den düşüktür. KOAH'ta spirometri, ilk değerlendirmenin yanı sıra fonksiyonlardaki düşüşün izlenmesinde de kullanılır. GOLD yılda bir kez spirometrik izlem önermiştir (48).

Ekspiratuar akım hızları; Hava yolu obstrüksiyon için ekspiratuar akım hızlarının (FEF_{25, 50, 75, 25-75}) ölçümü daha duyarlıdır. En sık kullanılan FEF₂₅₋₇₅ ya da maksimum ekspiryum ortası akım hızı; ekspire edilen volümün orta porsiyonundaki (%₂₅₋₇₅ arası) ortalama akım hızını yansıtır. Ekspiratuar akımlar volüme bağımlı olduklarından dolayı, TLC ve RV'nin düştüğü özellikle restriktif olgularda, FEV₁/FVC oranının normal olmasına, akım-volüm halkasında ekspiratuar akımlarda konkavite görülmemesine karşın, ekspiratuar akımlar düşük bulunabilir. Ağır obstrüksiyon olan olgularda ekspirasyon süresinin kısılmasından dolayı FEF₂₅₋₇₅ yanlılıkla yüksek bulunabilir (49).

Tablo-3: GOLD rehberine göre KOAH'ın fonksiyonel derecelendirilmesi.

| EVRE | FEV ₁ /FVC DEĞERİ | FEV ₁ DEĞERİ |
|--------------------------|------------------------------|--|
| I: Hafif KOAH | FEV ₁ /FVC < %70 | FEV ₁ ≥ %80 beklenen |
| II: Orta KOAH | FEV ₁ /FVC < %70 | %50 ≤ FEV ₁ < %80 beklenen |
| III: Ağır KOAH | FEV ₁ /FVC < %70 | %30 ≤ FEV ₁ < %50 beklenen |
| IV: Çok Ağır KOAH | FEV ₁ /FVC < %70 | FEV ₁ < %30 beklenen veya FEV ₁ < %50 ile solunum yetmezliği |

3) Arter kan gazları (AKG)

AKG analizi invazif bir yöntem olup GOLD, FEV₁ < %40 olan olgularda AKG önermektedir. Hafif KOAH'ta oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu (SaO₂) oksijenizasyon hakkında yeterli bilgi verir. Ancak SaO₂ < %92 olduğunda AKG ölçümüne başvurulur. Akut ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi zorunludur. Sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için örneklerin oda havasında alınması gereklidir. Oksijen alan hastalarda bu amaçla oksijen uygulamasının en az 30 dakika kesilmesi gereklidir. Akut olgularda pH değişimlerinin monitörizasyonu akut ekzaserbasyonun prognoza etkisinin saptanmasında da önem taşır (50).

4) Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer grafisi KOAH tanısında oldukça yardımcı olan yöntem olmakla beraber erken ve asemptomatik dönemde hastalığı saptama açısından duyarlılığı düşüktür. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), özellikle asemptomatik ve klinik olarak tanı almamış ağır sigara içicilerde, amfizemin erken tanısında mükemmel bir yöntemdir. Orta-ileri KOAH'lı hastalarda ise standart posterior-anterior (PA) akciğer grafisinde amfizeme ait bazı bulgular ortaya çıkmaktadır. Artmış hava hapsine ait gelişen bu bulgular; diyafragmalarda aşağı yer değiştirme ve kostofrenik-kardiyofrenik

sinüsleri birleştiren çizginin diyafragma kubbesine olan mesafede azalma; lateral grafide ise retrosternal mesafedeki artıştır (51).

KOAH Akut Atak

KOAH'lı bir hastanın stabil durumunda normal günlük değişimlerden farklı olarak, akut başlangıçlı ve düzenli tedavisinde değişiklik gerektiren inatçı (en az 24 saat süren) bir kötüleşme hali atak olarak kabul edilmektedir (52). Akut atak genellikle obsrüksiyonu ilerlemiş ağır KOAH hastalarında görülür, bakteriyel ve viral infeksiyonların önemli olduğu düşünülür. Hafif alevlenme; hastanın artan tedavi ihtiyacını kendi alışık olduğu ortamında karşıladığı ataktır. Orta şiddette atak; hastanın artan tedavi ihtiyacı için ayaktan tedavi ünitelerine başvurduğu ataktır. Şiddetli alevlenme; hasta ve yakınlarının hastalığındaki belirgin ve/veya hızlı bozulmayı fark ettiği ve hastanede tedavisini gerektiren atak olarak tanımlanmıştır (53, 54).

Akut KOAH atağında hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi 3 temele göre yapılır. Bunlar; önceki ataklarında hastanın durumu, semptomları ve fizik muayene bulguları ve laboratuvar incelemeleridir.

Tablo-4 : KOAH'da akut alevlenme nedenleri.

Primer nedenler;

- Trakeobronşiyal enfeksiyonlar
- Hava kirliliği

Sekonder nedenler;

- Pnömoni
- Kalp yetmezliği veya aritmiler
- Pulmoner emboli
- Pnömotoraks, göğüs travması
- Uygunsuz sedatif, narkotik, beta blokör ilaç kullanımı
- Kötü nutrisyonel durum
- Diğer hastalıklar (GİS kanama v.s)
- Son dönem akciğer hastalığı
- Metabolik hastalıklar (diabetes mellitus, elektrolit bozukluğu v.s)

KOAH'da atak gelişimine ve hastaneye yatışa etki eden risk faktörleri Tablo-5' de gösterilmiştir (55).

Tablo-5: Akut atakların tekrarlamasına ve hastaneye yatışa neden olan risk faktörleri.

| |
|--|
| <p style="text-align: center;">Yılda ikiden fazla alevlenmeye neden olan risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none">• İleri yaş• Yıllık FEV₁ azalmasının şiddetlenmesi• Kronik bronş mukus hipersekresyonu• Geçmişte sık alevlenme• Her gün öksürük ve hışıltı• Bronşit semptomları |
| <p style="text-align: center;">Relaps için risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Birlikte bulunan kardiyopulmoner hastalık• Poliklinik kontrollerinin artmış olması• Önceki alevlenmelerde artış• Bazal dispnede artış olması• Yıllık FEV₁ azalmasının hızlanması• Evde oksijen kullanılması |
| <p style="text-align: center;">Hastaneye yatış için risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Önemli komorbid durumlar• Yıllık FEV₁ azalmasının hızlanması• Önceki alevlenmeler nedeni ile yatış sıklığının artmış olması• Bir önceki yıl 3 ya da daha fazla yatış• Uzun süreli oksijen tedavisi altında olmak |

KOAH 'ta hastane yatış kriterleri Tablo-6'da gösterilmiştir. Bu olguların bir bölümünde yakın gözlem gerektiren ciddi atak bulguları saptanabilir (Tablo-7) ve bir kısmında da YBÜ'de izlem gerekebilir (Tablo-8) (56).

Tablo-6: KOAH'ta hastaneye yatış kriterleri (57).

- Semptomların şiddetinde belirgin artış
- Altta yatan ciddi KOAH varlığı
- Yeni başlayan fizik muayene bulgusu (siyanoz, ödem gibi)
- Başlangıç tedavisine cevap alınamaması
- Eşlik eden ciddi hastalıklar
- Yeni gelişen aritmiler
- İleri yaş
- Ev koşullarının yetersizliği

Tablo-7: KOAH'ta ciddi atak göstergeleri (56).

- Pnömoni
- Pnömotoraks
- Sol kalp yetmezliği
- Mekanik ventilasyon öyküsü
- Noktürnal desatürasyon veya apne varlığı
- İnfeksiyon
- Böbrek yetmezliği
- Bronkodilatörlere yetersiz cevap
- Kötü nütrisyonel durum
- Paradoks solunum
- Yardımcı solunum kaslarının kullanımı
- Pulsus paradoksus
- Ciddi pulmoner hipertansiyon veya korpulmonale

Tablo-8: KOAH'ta yoğun bakım endikasyonları (57).

- Başlangıç tedavisine yeterli cevap vermeyen şiddetli dispne
- Konfüzyon, letarji, koma
- Oksijen destek tedavisine ve noninvaziv mekanik ventilasyona (NİMV) rağmen süregelen ve giderek derinleşen hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg) ve/veya hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg) ve/veya respiratuar asidozis ($\text{pH} < 7.25$)

KOAH'ta Yoğun Bakım Tedavisi

Medikal tedaviye rağmen progresyon gösteren akut solunum yetmezliğinde mekanik ventilatör desteği ortaya çıkabilir. Ventilatör desteği invaziv ve noninvaziv olmak üzere iki farklı yöntemle yapılmaktadır (58).

KOAH'ta Nonİnvaziv Mekanik Ventilasyon

KOAH akut alevlenmeye bağlı hiperkapnik solunum yetmezliklerinde yapılan kontrollü prospektif randomize çalışmalarda, noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ile vital bulgularda, dispne skorlarında düzelmelerle birlikte hastaların %58-93'ünde entübasyonun önlendiği bildirilmektedir. Ayrıca mortalite, morbidite, YBÜ'de ve hastanede kalış süresinde istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmalar olduğu da gösterilmiştir (58). Solunum yetmezliğinde pozitif basınçlı ventilasyon atelettazileri düzelterek, solunum kaslarının iş yükünü azaltıp onları dinlendirerek, solunum merkezinin CO_2 'e duyarlılığını normale döndürüp hipoventilasyonu engelleyerek etki gösterir. Ayrıca bronkospazm, mukoza ödemi ve sekresyona bağlı olarak ortaya çıkan oto- Positive End Expiratory Pressure (PEEP)'i engeller.

Sonuç olarak;

- Solunum işinin daha da azaltılmasına,
- Preload-afterloadun azalmasına,
- Ejeksiyon fraksiyonunun artmasına,
- Kalp hızının azalmasına,
- Ventrikül işi ve O_2 tüketiminin azalmasına olanak tanır (59).

NİMV endikasyon ve kontrendikasyonları ile İnvaziv mekanik ventilasyon (İMV) endikasyonları Tablo-9, 10'da gösterilmiştir.

Tablo-9: NİMV endikasyon ve kontrendikasyonları (60).

NİMV için seçme kriterleri ;

- Orta-ciddi dispne, yardımcı solunum kaslarının kullanılması ve paradoks solunum varlığı
- Orta-ciddi asidozis ($\text{pH} < 7.35$) ve hiperkapni varlığı ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg)
- Solunum sayısı > 25 / dk

NİMV kontrendikasyonları (herhangi birinin varlığında)

- Solunum arresti
- Kardiyovasküler instabilite (hipotansiyon, aritmi, miyokardiyal enfarkt)
- Samnolans, bozulmuş mental durum, kooperasyon bozukluğu
- Yüksek aspirasyon riski ve bol sekresyon varlığı
- Yeni geçirilmiş yüz ve gastroözefagal cerrahi
- Kraniofasiyal travma, nasofaringeal anormallikler
- Yanıklar

Tablo-10: İnvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları (61).

- Ciddi dispne, yardımcı solunum kaslarının kullanılması ve paradoks solunum varlığı
- Solunum sayısı > 35 / dk
- Hayatı tehdit eden hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg ya da $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ mmHg)
- Ciddi asidozis ($\text{pH} < 7,25$) ve hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg)
- Solunum arresti
- Samnolans, mental durumda bozulma
- Kardiyovasküler komplikasyonlar (hipotansiyon, şok, kalp yetmezliği)
- Diğer komplikasyonlar (metabolik anormallikler, pnömoni, sepsis, pulmoner emboli, barotravma, masif plevral effüzyon)
- NİMV başarısızlığı

Ürik Asit

Biyokimya ve Fizyoloji

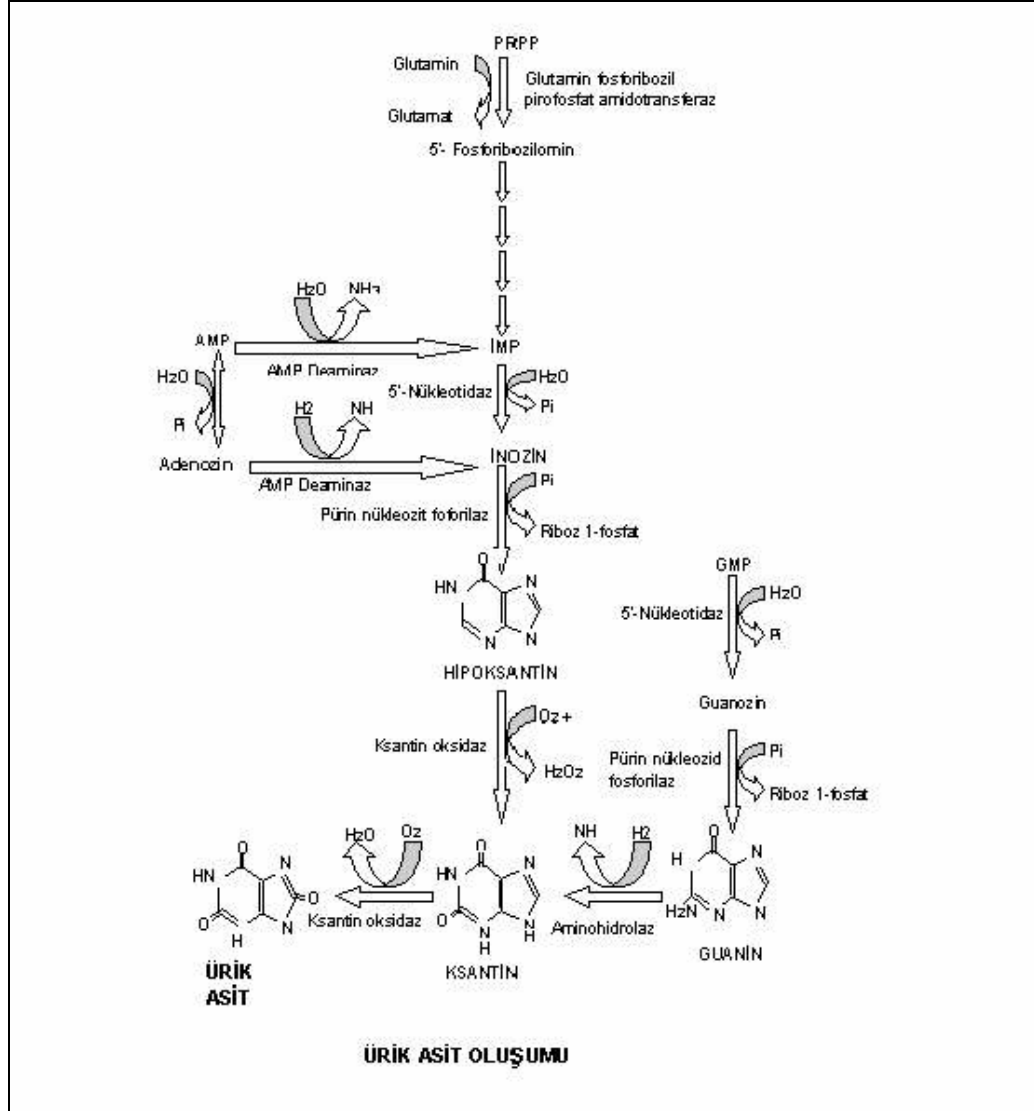
İnsanlarda, pürin nükleozidleri olan adenozin ve guanozin katabolizmasının temel ürünü ürik asittir. Besinsel nükleik asit katabolizmasından elde edilen pürinler direkt olarak ürik aside dönüşürler. Sonuçta idrarda ürik asit olarak ekskrete edilen pürinlerin ana kütlesi, endojen nükleik asit yıkımından kaynaklanır. Ürik asitin günlük sentez hızı yaklaşık 400 mg olup, diyetel kaynaklardan da 300 mg'lık bir katkı olmaktadır. Proteinden yoksun diyetlerle beslenen erkeklerde değiş-tokuşa uğrayabilen total vücut urat havuzu 1200 mg; kadınlarda ise 600 mg olarak belirtilmiştir (62).

Pürin prekürsörlerinin artmış sentezleri, ürik asitin aşırı miktarda üretimi ile sonuçlanabilir. Şekil-4'te majör prekürsörlerin sentez ve metabolizması gösterilmektedir. İnsanlarda ekskrete edilen ürik asitin % 75'i idrar ile atılıma uğrar; kalanın büyük kısmı bakteriyel enzimler tarafından allantoin ve diğer bileşiklere yıkıldığı gastrointestinal kanala sekrete olur (62).

Ürik asidin canlı dokuda kuvvetli bir radikal çöpçü ve antioksidan olarak görev yaptığı bildirilmektedir.

Ürik asitin renal sonu kompleks olup 4 ardışık basamağı kapsar. (1) Glomerüler filtrasyon (2) proksimal tüplerde %98-100 geri emilim (3) proksimal tüplerin distal bölümünden lümene sekresyon; ve (4) distal tüplerde daha ileri reabsorbsiyon: Ürik asitin net üriner ekskresyonu filtre olan miktarın %6-122'si kadardır. Ürik asit pH değerinin 5.57'nin üzerinde olduğu durumlarda daha çözünebilen bir form olan urat iyonu formunda bulunmaktadır (62).

Serum ürik asit/kreatinin oranı; ürik asit eliminasyonu idrarla olduğundan dolayı serum ürik asidi serum kreatinini ile düzeltilir.



Şekil-4: Ürik asit oluşumu yolları.

Hiperürisemi genel olarak serum veya plazma ürik asit konsantrasyonlarının erkeklerde 7.0 mg/dL'den, kadınlarda 6.0 mg/dL'den yüksek olduğu durum olarak tanımlanır. Asemptomatik hiperürisemik olgular, hiperürükürinin uzun dönemde renal bir hastalığın gelişim riski nedeniyle izlenmelidir (62).

Tablo-11: Hiperürisemi nedenleri (62).

| |
|--|
| <p>Artmış oluşum nedenli</p> <p>PRİMER</p> <ul style="list-style-type: none">• Artmış pürin sentezi• Kalıtılmış metabolik bozukluk <p>SEKONDER</p> <ul style="list-style-type: none">• Diyet ile aşırı pürin alımı• Artmış nükleik asit dönüşümü• Malignite• Psoriyazis• İlaçlara bağlı artma (sitotoksik ilaçlar, pirazinamid gibi ilaçlar)• Değişikliğe uğramış adenosin trifosfat (ATP) metabolizması• Doku hipoksisi• Alkol <p>Azalmış atılım nedenli</p> <p>PRİMER (idiyopatik)</p> <p>SEKONDER</p> <ul style="list-style-type: none">• Kronik Renal Yetmezlik• Renal reabsorpsiyon artışı• Azalmış salınma• Kurşun zehirlenmesi• Organik asitler (örneğin, laktat, asetoasetat)• Salisilat,• Tiyazitli diüretikler |
|--|

Hiperürisemi, pürin metabolizması ile ilgili yollarda yer alan enzimatik kusurlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Lesch-Nyhan sendromu, hipoksantin pürin kurtarma yolunun majör enzimi olan guanin fosforibozil transferazın (HGPRT) komple yokluğu ile tanımlanan bir sendromdur (62).

KOAH- Ürik Asit İlişkisi

Yapılan bazı çalışmalarda KOAH'ta, konjenital kalp hastalıklarında, Pulmoner arteriyel hipertansiyon, neonatal hipoksi, kronik solunum

yetmezliği gibi hipoksik durumlarda serum ürik asit düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir (63).

Dokular tarafından oksijenin kullanılması, hücreyel homeostazın önemli bir unsuru olan ATP'nin aerobik üretimin gösterir. Hipoksik durumlarda hücrelerin ihtiyacı olan oksijeni karşılamada yetersiz kaldığında adenosin di fosfattan (ADP), ATP oluşumu bozulur, ATP, ADP'ye indirgenir ve adenosin monofosfat (AMP) meydana gelir. Bu olay pürin nükleotid yıkılım ara ürünlerinin (adenozin, inozin, hipoksantin, ksantin) ve pürin katabolizmasının son ürünü olan ürik asidin salınımına neden olur(64).

Çalışmamızın amacı; sağlıklı kontrol grubu ile KOAH akut ataktaki olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası, serum ürik asit ve ürik asit / kreatinin oranlarını karşılaştırarak ürik asit ile hipoksi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ve olguların bilgilendirilmiş onamı alındıktan sonra Nisan 2008– Haziran 2009 tarihleri arasında Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniğine, poliklinik veya acil servisten yatırılan KOAH Akut Ataklı (KOAH AA) olgular çalışmaya alındı. Çalışmamızda 70 KOAH'lı olgunun 74 akut atağı değerlendirmeye alındı. Çalışmanın kontrol grubu; onamı alınan 36 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu.

Çalışmaya aldığımız hastaları mortalite açısından değerlendirmek için takiplerinin 6. ayında poliklinik kontrolü veya telefon ile görüşerek, durumları değerlendirildi. İki olgu (%2.85) hastanede yatarken, 5 olgu (%7.14) taburcu olduktan sonraki altı ay içinde olmak üzere toplam 7 olgu (%10) kaybedildi.

Çalışmada değerlendirilecek olguların seçiminde aşağıda belirtilen kriterler esas olarak alındı

- 1) KOAH tanısında spirometrik olarak GOLD kılavuzunda (4) yer alan postbronkodilatör FEV₁/FVC değerinin %70'in altında olması
- 2) KOAH tanısı ile izlenmekte olan veya yeni KOAH tanısı almış hastaların KOAH AA kliniği ile yatırılmış olması
- 3) Solunum fonksiyon testinde reversibilitenin olmaması ve sigara öyküsü varlığı

Çalışmadan dışlanma kriterleri ise:

1. Malign hastalığı olanlar
2. Alkol kullanım öyküsü olanlar
3. Genetik olarak hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzim eksikliği
4. Kronik böbrek yetmezliği
5. Salisilat, tiazid grubu diüretik, allopürinol, sitotoksik ilaç, ethambutol ve pirazinamid gibi serum ürik asit seviyesini etkileyen ilaç kullanan hastalar

6. Kurşun zehirlenmesi
7. Gut hastalığı
8. Psöriazis hastalığı olanlar
9. Bilgilendirilmiş olur formu imzalamayı kabul etmeyen olgular

Olgulara yatış ve taburcu oldukları gün içinde Spirolab MIR tipi cihaz ile aynı teknisyen tarafından solunum fonksiyon testi yapıldı. Elde edilen spirometrik değerler (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , FEF_{25-75} , PEF ölçümleri ve % beklenen değerleri) kaydedildi.

Olguların AKG ölçümü için yatışlarının ve taburculuklarının olduğu gün içinde radyal arterlerinden heparinli enjektör ile 2 cc arteryel kan alındı. Bu kan 30 dakika içinde NOVA biomedical Stat Profile Critical Care Xpress kan gazı ölçüm cihazında değerlendirildi.

Olguların yatışlarında ve taburculuklarında serum ürik asit, ürik asit / kreatinin oranlarının ve diğer rutin tetkiklerin ölçümü için 5 cc venöz kan alındı. Bu kan, serum ürik asit ve ürik asit / kreatinin oranının ölçümü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında Abbott Clinical Chemistry kiti, ARCHİTEC / AEROSET sistemi ile yapıldı.

Olguların yaş, cinsiyet, sigara anamnezi, hastalık süresi, AKG, serum ürik asit ve ürik asit / kreatinin oranı, toplam hastanede yatış günü sayısı gibi demografik verileriyle beraber, ölçülen tüm parametreler kaydedilerek değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 13.0 versiyon Windows paket programı kullanılarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Parametrelerin birbirleri ile korelasyonunda Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. KOAH evreleri arasındaki biyokimyasal, spirometrik ve antropometrik değerlerin farklılıkları Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Serum ürik asit ve ürik asit / kreatinin değerleri düşük olan ve olmayan gruplar arasındaki biyokimyasal, spirometrik ve arteriyel kan gazı

değerlerin farklılıklarını araştırmada Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon W testlerinden yararlanıldı. Değerler ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak verildi. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 67 (%95.7) erkek, 3 (%4.3) kadın toplam 70 KOAH'lı hastanın 74 atağı değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu olarak 24 erkek (%66.6), 12 kadın (%33.4) toplam 36 olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların yaş ortalaması 67.38 ± 0.99 yıl, beden kitle indeksi 23.84 ± 4 kg/m², hastalık süresi 10.16 ± 0.69 yıl, sigara içme yoğunluğu 54.74 ± 2.4 paket / yılı.

KOAH AA grubunda, kontrol grubuna göre yaş, erkek cinsiyet, sigara paket yılı anlamlı düzeyde yüksek ve BKİ anlamlı düzeyde düşüktü.

Grupların demografik verileri Tablo-12'de verilmiştir.

Tablo-12: Grupların demografik ve klinik özellikleri.

| | KOAH n = 70 Ortalama \pm SH | Kontrol n = 36 Ortalama \pm SH |
|---------------------------------------|---|--|
| Yaş | 67.38 \pm 0.99 | 47.11 \pm 2.26 |
| Cinsiyet E/K | 67/3 | 24/12 |
| BKİ (kg/m²) | 23.84 \pm 4 | 26,8 \pm 4.3 |
| Hastalık süresi (yıl) | 10.16 \pm 0.69 | - |
| Sigara içim süresi (paket/yıl) | 54. 74 \pm 2.4 | 11.18 \pm 2.47 |

BKİ; Beden kitle indeksi

KOAH'lı olgular GOLD kriterlerine göre evrelendirildi. Evre 1 KOAH'lı hasta 1, Evre 2 KOAH'lı hasta 3 , Evre 3 KOAH'lı hasta 32, Evre 4 KOAH'lı hasta 34 olgu idi. Tablo-13' de KOAH'lı olguların evrelere göre dağılımı verilmiştir.

Tablo-13: KOAH'lı olguların evrelere göre dağılımı.

| | Evre I | Evre II | Evre III | Evre IV |
|----------|---------------|----------------|-----------------|----------------|
| N | 1 | 3 | 32 | 34 |
| % | 1.4 | 4.2 | 45.7 | 48.5 |

KOAH AA'lı olguların bazal serum ürik asit, ürik asit / kreatinin oranı ve solunum fonksiyon testi değerleri ile kontrol grubu değerleri karşılaştırıldı. KOAH AA grubunda, serum ürik asit ve ürik asit / kreatinin oranı, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0.001$).

KOAH AA yatış değerleri ile kontrol grubu değerleri Tablo-14'de verilmiştir.

Tablo-14: KOAH AA yatış değerleri ile kontrol grubu değerleri karşılaştırması.

| | KOAH AA yatış | Kontrol Grubu | p |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Yaş | 67.38 ± 0.99 | 47.11 ± 2.26 | 0.0001 |
| Cinsiyet E/K | 69/3 | 24/12 | 0.0001 |
| Sigara Paket/yıl | 54.74 ± 2.40 | 11.18 ± 2.47 | 0.0001 |
| BKİ | 23.84 ± 4.09 | 26.82 ± 4.30 | 0.001 |
| FVC (ml) | 1315,9 ± 68.52 | 3073.3 ± 138.97 | 0.0001 |
| FVC % | 38.74 ± 1.89 | 84.94 ± 1.87 | 0.0001 |
| FEV₁ (ml) | 780.56 ± 36.63 | 2707.5 ± 127.68 | 0.0001 |
| FEV₁ % | 29.82 ± 1.35 | 90.28 ± 2.23 | 0.0001 |
| FEV₁/FVC | 62.18 ± 1.48 | 88.36 ± 1.13 | 0.0001 |
| FEF₂₅₋₇₅ (ml) | 588.75 ± 34.72 | 3299.17 ± 201.25 | 0.0001 |
| Ürik asit (mg/ dl) | 6.48 ± 0.25 | 3.75 ± 0.15 | 0.0001 |
| Ürik Asit/Kreatinin | 6.82 ± 0.26 | 4.55 ± 0.18 | 0.0001 |
| Üre (mg/dl) | 43.76± 2.41 | 28.13 ± 2.09 | 0.0001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0.98 ± 0.03 | 0.83 ± 0.02 | 0.0001 |

KOAH AA olgularının bazal serum ürik asit, ürik asit/kreatinin oranı, arter kan gazı ve solunum fonksiyon testi değerleri ile tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldı (Tablo-15). KOAH AA olgularında bazal ürik asit ($p < 0.001$) ve

ürük asit / kreatinin oranı ($p < 0.05$), tedavi sonu değerlere göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı.

Tablo-15: KOAH AA yatış ve tedavi sonrası çıkış SFT, AKG, ürik asit ve ürik asit/ kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.

| | KOAH AA Yatış | KOAH AA Taburcu | p |
|------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------|
| FVC (ml) | 1315.93 ± 68.52 | 1553.47 ± 70.62 | 0.0001 |
| % FVC | 38.74 ± 1.89 | 45.64 ± 1.99 | 0.0001 |
| FEV₁ (ml) | 780.56 ± 36.63 | 922.61 ± 43.46 | 0.0001 |
| % FEV₁ | 29.82 ± 1.35 | 34.85 ± 13.14 | 0.0001 |
| FEV₁/FVC | 62.18 ± 1.48 | 61.91 ± 1.65 | 0.701 |
| FEF₂₅₋₇₅ (ml) | 588.75 ± 34.72 | 700.56 ± 53.13 | 0.01 |
| pH | 7.406 ± 0.007 | 7.422 ± 0.009 | 0.02 |
| PaO₂ (mmHg) | 64.43 ± 1.78 | 73.56 ± 2.04 | 0.0001 |
| PaCO₂ (mmHg) | 46.55 ± 1.83 | 42.86 ± 1.43 | 0.019 |
| SaO₂ (%) | 90.14 ± 0.92 | 93.93 ± 0.71 | 0.0001 |
| HCO₃⁻ | 27.78 ± 0.62 | 26.91 ± 0.55 | 0.072 |
| Üre (mg/dl) | 43.76 ± 2.41 | 46.96 ± 2.87 | 0.225 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0.98 ± 0.32 | 0.97 ± 0.32 | 0.155 |
| Ürik asit (mg/dl) | 6.48 ± 0.25 | 5.74 ± 0.24 | 0.001 |
| Ürik Asit/Kreatinin | 6.82 ± 0.26 | 6.32 ± 0.29 | 0.011 |

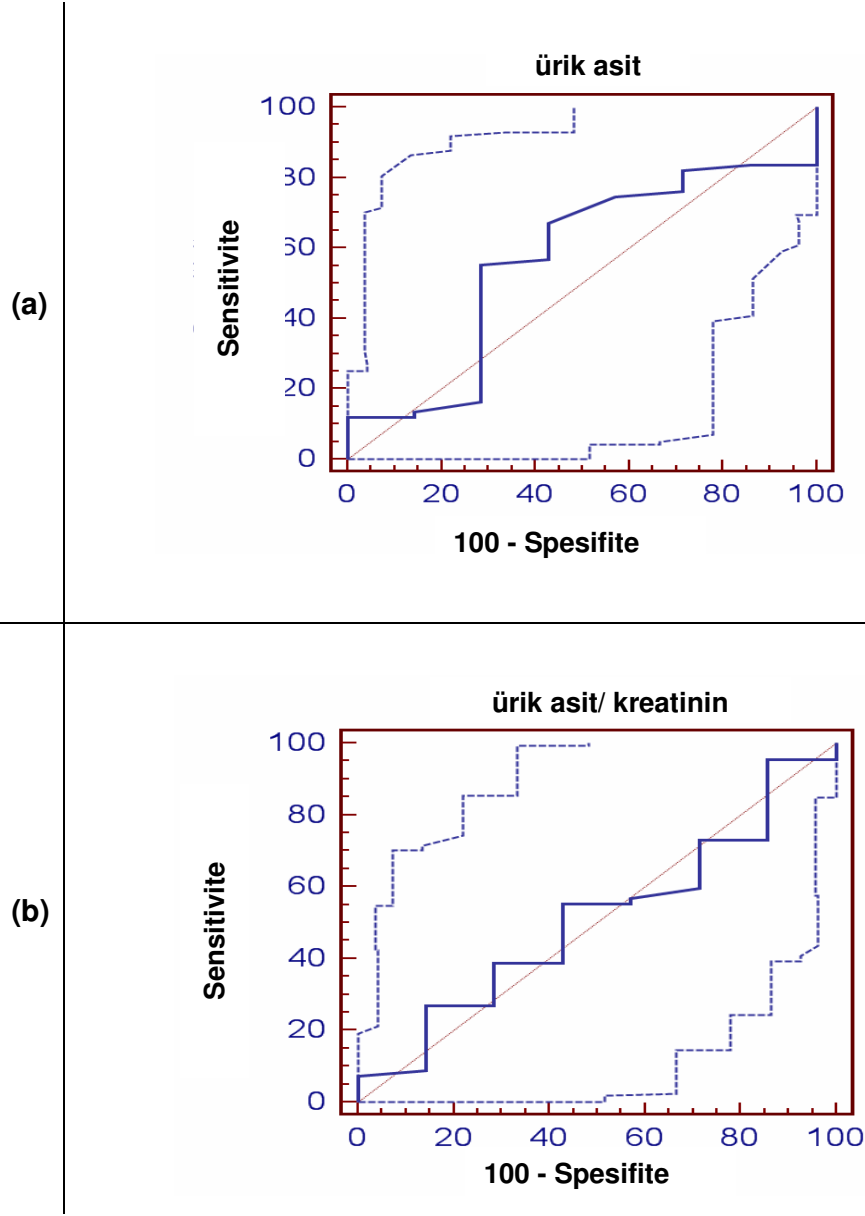
KOAH AA nedeni ile takip ettiğimiz olguların 6. aydaki değerlendirmesinde 7 olgunun (%10) öldüğü saptandı. Ölen olguların serum ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerleri ile yaşayanlar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

6. ayda kaybedilen olguların hastanede yatış süresi, yaşayanlara göre anlamlı düzeyde uzun saptandı ($p < 0.039$) (Tablo-16).

Tablo-16: Hastaneden taburcu olanlar ile 6. ayda ölenlerin hastanede yatış süreleri açısından değerlendirilmesi.

| | 6. ayda yaşayanlar n=63 | Yatışının 6. ayında ölenler n=7 | p |
|--------------------------|--|--|----------|
| Hastanede yatılan gün | 11.60 ± 0.58 | 30.00 ± 11.26 | 0.039 |

Mortaliteyi predikte eden ürik asit ve ürik asit /kreatinin oranı değeri açısından yapılan ROC analizinde anlamlı bir sonuç bulunamadı. Ürik asit için %95 confidence interval 0.445 den 0.680'e ($p=0.582$) kadardı. Ürik asit/kreatinin için %95 confidence interval 0.390 dan 0.627 ye ($p= 0.941$) kadardı (Şekil-5a, 5b).



Şekil-5: (a) Mortaliteyi predikte edebilecek ürik asit değerleri açısından ROC analizi grafikleri. (b) Mortaliteyi predikte edebilecek ürik asit/kreatinin oranları değerleri açısından ROC analizi grafikleri.

Hastaların yatışlarında alınan balgam kültürü örneklerinde üreme olanlar ile üreme olmayanların serum ürik asit değerleri karşılaştırıldığında balgamında üreme olmayanların ürik asit değerleri, üreme olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p= 0.012$) (Tablo-17).

Tablo-17: KOAH AA hastalarının balgam kültüründe üreme olanlar ile olmayanları ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranlarının karşılaştırması.

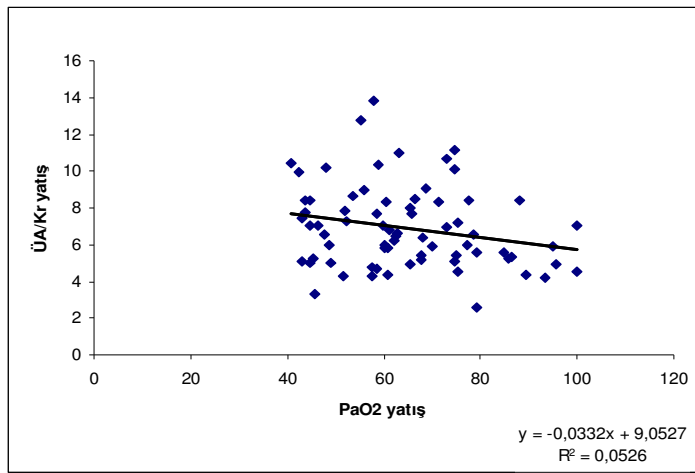
| | Balgam kültüründe üreme olanlar n = 18 | Balgam kültüründe üreme olmayanlar n= 56 | p |
|--------------------------|---|---|----------|
| Ürik asit (mg/dl) | 5.42 ±0.41 | 6.81 ±0.29 | 0.012 |
| Ürik asit / kreatinin | 6.59 ±0.52 | 6.89 ±0.30 | 0.701 |

KOAH AA' da tedavi metoduna göre yapılan çalışmada çalışma grubu içindeki 15 (%21.4) hastaya NİMV tedavisi uygulandı. NİMV uygulanan grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldı. NİMV ile serum ürik asit düzeyinde anlamlı düşme saptanırken ($p< 0.05$), ürik asit / kreatinin oranında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-18).

Tablo-18: KOAH AA'da NİMV tedavisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası Serum ürik asit, ürik asit/kreatinin, AKG, SFT değerlerinin karşılaştırılması.

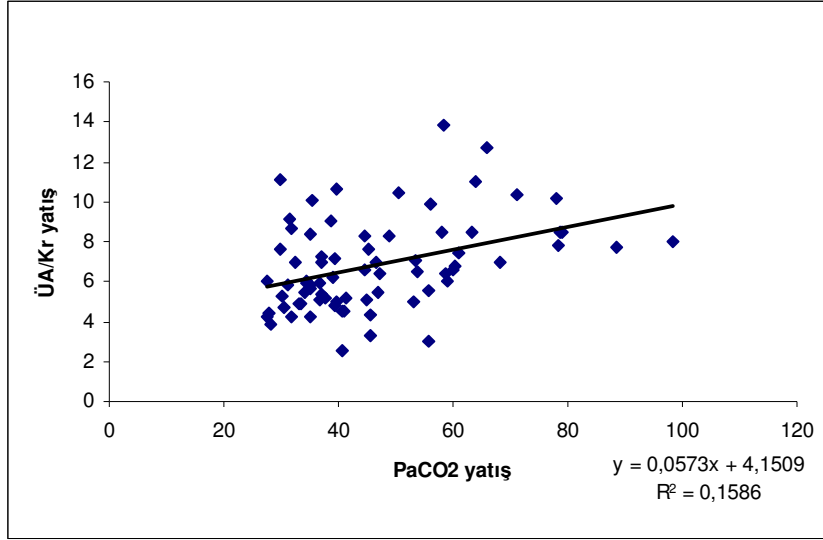
| | Tedavi öncesi (NİMV) | Tedavi sonrası (NİMV) | p |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------|
| pH | 7.30 ± 0.04 | 7.41 ± 0.04 | 0.001 |
| PaO₂ (mmHg) | 58.28 ± 13.57 | 73.61 ± 12.46 | 0.003 |
| PaCO₂ (mmHg) | 69.26 ± 13.96 | 52.21 ± 8.08 | 0.005 |
| SaO₂ (%) | 83.42 ± 10.16 | 93.03 ± 4.32 | 0.005 |
| FVC (ml) | 1059 ± 451 | 1270 ± 414 | 0.047 |
| FEV₁ (ml) | 624 ± 248 | 736 ± 217 | 0.009 |
| FEV₁/FVC (%) | 60.54 ± 10.64 | 58.77 ± 9.9 | 0.65 |
| Ürik asit (mg/dl) | 6.95 ± 1.96 | 5.85 ± 1.81 | 0.05 |
| Ürik Asit/Kreatinin | 8.29 ± 1.85 | 7.82 ± 2.81 | 0.32 |

Korelasyon analizinde, KOAH AA grubunun bazal ürik asit / kreatinin oranı ile yatış PaO₂ değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (r = -0.229, p < 0.05) (Şekil-6).



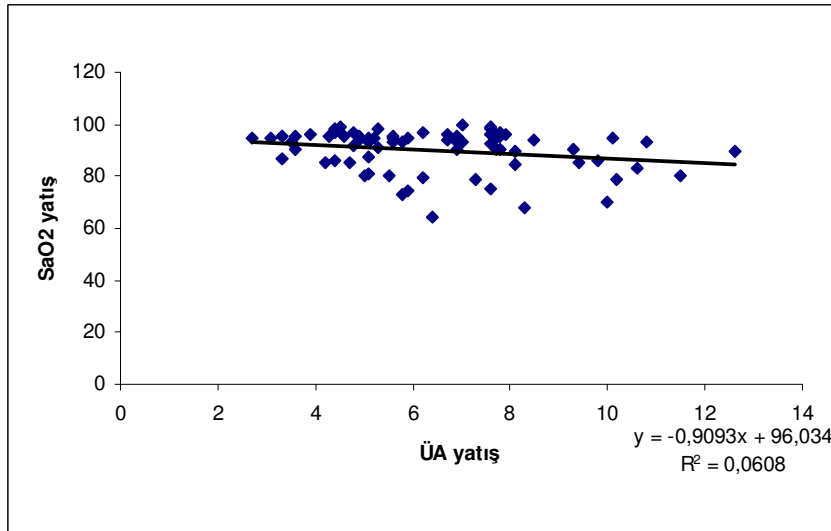
Şekil-6: KOAH AA yatış serum ürik asit/ kreatinin oranı ile PaO₂ arasındaki korelasyon grafiği (r = -0.229, p < 0.05).

Bazal serum ürik asit / kreatinin oranı ile yatış PaCO₂ değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edildi (r= 0.398, p< 0.000) (Şekil-7).



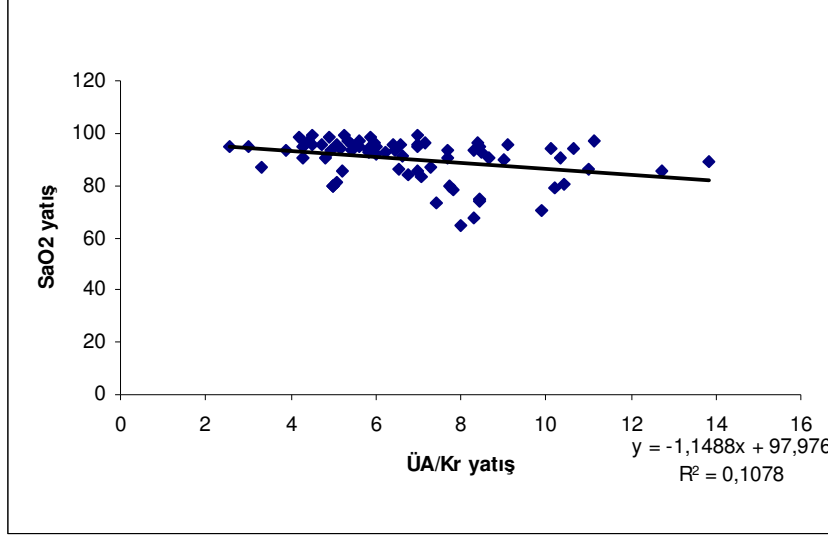
Şekil-7: KOAH AA serum ürik asit/kreatinin oranı ile PaCO₂ değerleri arasındaki korelasyon grafiği (r=0.398, p<0.0001).

KOAH AA yatış ürik asit değeri ile yatıştaki SaO₂ değeri arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu (r= -247, p< 0.034) (Şekil-8).



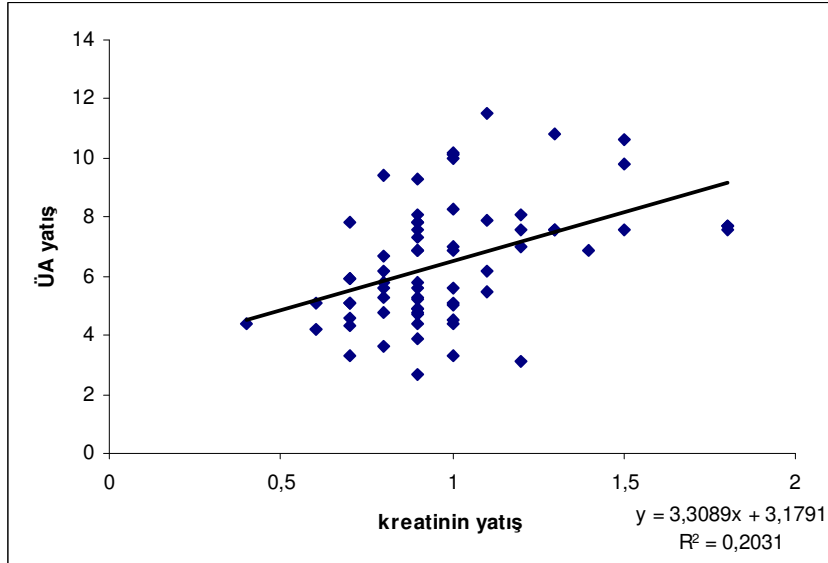
Şekil-8: KOAH AA yatış ürik asit değeri ile yatış SaO₂ değeri arasında korelasyon grafiği (r=-247, p<0.034).

Yatış ürik asit/kreatinin oranı ile yatış oksijen satürasyonu değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi ($r = -0,328$, $p < 0,004$) (Şekil-9).



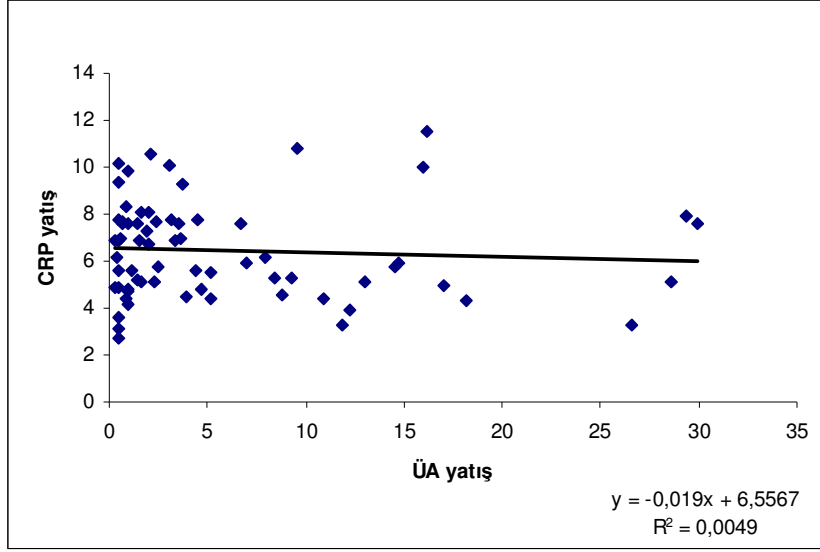
Şekil-9: Yatış ürik asit / kreatinin oranı ile yatış oksijen satürasyonu değerleri arasındaki korelasyon grafiği ($r = -0,328$, $p < 0,004$).

Ürik asit yatış değeri ile kreatinin yatış değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,405$, $p < 0,0001$) (Şekil-10).



Şekil-10: Ürik asit giriş değeri ile kreatinin giriş değeri arasındaki korelasyon grafiği ($r = 0,405$, $p < 0,0001$).

KOAH AA yatış serum ürik asit değeri ile inflamasyon belirteci olan yatış CRP değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($r= 0.240$ $p< 0.049$) (Şekil-11).



Şekil-11: Serum ürik asit değeri ile CRP arasındaki korelasyon grafiği ($r=0.240$, $p< 0.049$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bizim yaptığımız çalışmada KOAH AA ile kliniğimize yatırılarak tedavi edilen 70 KOAH' lı hastanın 74 akut atağı çalışmaya alındı. KOAH AA grubunda bazal serum ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranı tedavi sonrası, taburculuk öncesine ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu.

KOAH'lı hastalarda hastalığın seyri boyunca gözlenen ataklar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ataklar hastane tedavisine gereksinim gösterebilir, hastanın günlük aktivitesini ve dolayısıyla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Atak için genel durumdaki bozulmanın en az 24 saat sürüyor olması gerekmektedir. İngiliz Toraks Derneği atakda en belirgin semptomların balgam hacmi ve/veya pürülansında artma, dispnede artma ve/veya vizing, göğüste tutukluk hissi ve sıvı retansiyonu olduğunu bildirmiştir (65).

Bizim çalışmamızda KOAH AA'lı olgularda serum ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının hipoksinin bir göstergesi olarak kullanılabilirliği ve serum ürik asit ve ürik asit/kreatinin değerlerinin arteriyel kan gazı ve solunum fonksiyon testleri ile aralarındaki ilişki araştırıldı.

Serum ürik asidinin, pürin yıkımının son ürünü olup hipoksik durumlarda arttığı gösterilmiştir. Doku hipoksisi adenzin trifosfatın adenzin difosfat ve adenzin monofosfata yıkımı ile sonuçlanır. Bu durum pürin katabolizması son ürünleri ve ara ürünlerinin salınmasına yol açar (66).

Yapılan çalışmalarda artmış ürik asit üretiminin hayvanlarda ve insanlarda aneorobik metabolizmanın bir göstergesi olarak kullanılabileceğini bildirilmiştir (67, 68).

Elsayed ve ark. (69) izole rat akciğerinde ürik asit oluşumunda oksijenin etkisini araştırarak, hipoksiye bağlı olarak pürin katabolizmasında artış ve bunun sonucu olarak ürik asit üretiminde yükselmenin olduğunu bulmuşlardır.

Çeşitli çalışmalarda KOAH gibi hipoksik durumlarda serum ürik asit seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (66). Serum ürik asit bozulmuş oksidatif metabolizma için bir belirteç olarak önerilmekte ve konjestif kalp yetmezliği, pulmoner tromboembolizm, primer pulmoner hipertansiyon, Eisenmenger sendromu veya akut miyokart infarktüsü gibi durumlarda kötü prognozun bağımsız bir göstergesidir (67).

Epidemiyolojik çalışmalar ürik asidin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olabileceğini ve kalp yetmezliği olan hastalarda negatif bir prognostik belirteç olabileceğini göstermiştir (70).

Leyva ve ark. (63) konjestif kalp yetmezliğinde serum ürik asit seviyesinin arttığını bildirmişlerdir. Sahebami'nin (64) çalışmasında ise obsrükatif uyku apneli hastalarda idrar ürik asit atılımının arttığı gösterilmiştir. Braghiroli ve ark. (71) nokturnal hipokseminin bir göstergesi olarak idrar ürik asit / kreatinin oranının kullanılabileceğini bildirdiler.

Uzun ve ark.'nın (72) yapmış oldukları bir çalışmada, transuda–eksuda ayırımında ürik asidin tanısal değeri araştırılmış olup KOAH' a bağlı kronik korpulmonaleli olguların hem serumunda hem de plevra sıvılarında ürik asit değeri eksuda nedenli hastalıklardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştu.

Yapılan çalışmalarda hipoksinin ksantin oksidaz / dehidrogenaz aktivasyonuna ve hipoksantin–ksantin gibi ürik asit prekürsörlerinin birikimine neden olduğu ileri sürülmüştür (73).

Anton ve ark. (74) kronik hava yolu kısıtlaması olan hastalarda ksantin, hipoksantin, ürik asit ve total pürinlerin renal atılımının arttığı ve oksijen tedavisi ile renal atılımın belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir.

Dülger ve ark. (75) KOAH AA'lı hastalarda yaptıkları tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ürik asit, FEV₁, PaO₂, PaCO₂, O₂ satürasyonu karşılaştırmalarında anlamlı ilişki buldular. Bizim çalışmamızda da aynı parametrelere ilave olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası ürik asit /kreatinin değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar bulundu.

Garcia ve ark.'nın (76) stabil KOAH'lı hastalarda yaptıkları çalışmada serum ürik asit seviyesi median değer üzerinde olan hastalarda yalnızca

FVC değerinde anlamlı farklılık vardı. Serum ürik asit değerleri ile fonksiyonel ve klinik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. Şiddetli KOAH vakalarında serum ürik asit değeri daha yüksekti. Serum ürik asit / kreatinin oranı median değerin üzerinde olan hastalarda dispne daha fazla, spirometrik değerler daha düşük olarak bulundu. Serum ürik asit / kreatinin oranı FVC ve FEV₁ ile negatif, dispne şiddeti ile pozitif olarak korele bulundu.

Bizim çalışmamızda KOAH AA'lı hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ürik asit, ürikasit / kreatinin, AKG, SFT değerleri arasında anlamlı farklılıklar görüldü. Korelasyon analizinde ise KOAH AA'da, bazal serum ürik asit / kreatinin oranı ile bazal PaCO₂ değeri arasında, bazal ürik asit değeri ile bazal kreatinin değeri arasında, bazal serum ürik asit değeri ile CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon, bazal serum ürik asit / kreatinin oranı ile bazal PaO₂ değeri arasında, bazal ürik asit değeri ile bazal SaO₂ değeri arasında ve bazal serum ürik asit/kreatinin oranı ile bazal oksijen satürasyonu arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Taburcu olanlar ile ölenlerin hastanede yatış süreleri karşılaştırıldığında, ölenlerin yatış süreleri daha uzundu. Mortaliteyi predikte eden ürik asit ve ürik asit / kreatinin değeri açısından yapılan çalışmada anlamlı bir sonuç bulunamadı. KOAH AA tedavi öncesi ürik asit/kreatinin oranı ile tedavi öncesi PaO₂ değeri karşılaştırıldığında aralarında negatif korelasyon bulundu. Ürik asit / kreatinin oranı ile PaCO₂ değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. KOAH AA tedavi öncesi ürik asit değeri ile oksijen satürasyonu değerleri karşılaştırıldığında aralarında negatif korelasyon bulundu. Tedavi öncesi ürik asit / kreatinin oranı ile oksijen satürasyonu arasında negatif korelasyon görüldü. Tedavi öncesi ürik asit değeri ile kreatinin arasında pozitif korelasyon vardı.

Pulmoner tromboembolisi olan hastalarda serum ürik asit'i embolinin şiddeti ile birlikte artış gösterir (77). Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda serum ürik asit'i uzun dönemde mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir (78).

Serum ürik asit yüksekliği hemodinamik durum ile ilişkili olarak yetişkin Eisenmenger sendromunda uzun dönemde mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir (79).

Kronik solunum yetmezliği olan hastalarda serum ürik asit değeri açık olarak değerlendirilmemiştir. KOAH'lı hastalarda total antioksidan kapasitesi ve ürik asit seviyeleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha yüksektir (80). Bizim çalışmamızda da KOAH AA'lı hastalarda serum ürik asit ve ürik asit / kreatinin oranları anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Bir çalışmada 110 stabil ve akut ataklı KOAH hastasında hipoksemi ve ürik asit seviyeleri arasında ve KOAH ciddiyeti ile ürik asit seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (81). Bizim çalışmamızda da ürik asit, ürik asit/kreatinin ile oksijen satürasyonu arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Ayrıca parsiyel oksijen ile ürik asit/kreatinin arasında da negatif korelasyon bulundu. Bu sonuçlar KOAH'lı hastaladaki hipoksik durumlarda serum ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranlarının artabileceğini gösterir.

Çeşitli araştırmacılar hem KOAH hem de Obsraktif Uyku Apne Sendromunda (OSAS) uyku hipoksemisinin tespitinde üriner ürik asit/kreatinin oranının gece yükseldiğini saptamışlardır (71, 82, 83). Evde oksijen tedavisi uygulanan KOAH'lı japon hastalarda serum ürik asit kreatinin oranı daha fazla artanlarda mortalitede anlamlı bir artış olmuş (84).

Diğer çalışmalarda serum ürik asit kreatinin oranı ile arteriyel oksijen satürasyonu arasında korelasyon bulunamamıştır (78, 85). Bizim çalışmamızda ürik asit kreatinin oranı ile arteriyel oksijen satürasyonu ve parsiyel oksijen arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.

Doku hipoksisi arteriyel oksijen transportu ile dokunun oksijen ihtiyacı arasındaki denge ile belirlenir. Arteriyel oksijen satürasyonu ve doku hipoksisi belirteçleri arasında korelasyon olmaması sürpriz değildir. Oksijen transportu yalnızca oksijen satürasyonu ile belirlenmez, aynı zamanda hemoglobin konsantrasyonu, hemoglobin dissiasyon eğrisi, kardiyak output, doku kan akımının dağılımı ve diğer faktörler ile de belirlenir (86).

Serum ürik asit ile C-reaktive protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi bazı inflamatuvar belirteçler arasında pozitif ve anlamlı birliktelik tanımlanmıştır (87). Son zamanlarda CRP, arteriyel oksijen satürasyonu ve 6 dakikalık yürüme testi ile birlikte KOAH'lı hastaların prognozunu tahmin

etmekte bağımsız bir faktör olarak bildirildi (88). Bizim çalışmamızda da serum ürik asit değeri ile CRP arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Kronik solunum yetmezliği olan hastalarda görülen hipoksemi ve hiperkapni uyku boyunca oluşan sürekli oksijen desatürasyonu ve hipoventilasyon nedeniyledir (89). Uyku ile ilişkili hipoksemimin sekeli doku hipoksisidir (90). Hipoksemik durum pürin yıkım kaskadını tetikler (91). Pürin metabolitlerinin vücuttan atılmasında ve plazma seviyesinde artış hipoksi ve iskemi durumundaki kritik hastalarda ve egzersiz yapan bireylerde gözlenir (92). Bir pürin metaboliti olan adenozin doku hipoksisi belirteci olarak serum ürik asidinden daha sensitif olabilir ancak adenozinin ölçümü teknik olarak zordur ve plazma yarı ömrü kısadır (93). Ürik asit daha fazla metabolize olmadığından, kolay örnek elde edilebildiğinden ve ucuz bir şekilde ölçülebildiğinden dolayı doku hipoksisinin klinik bir belirteci olarak yaygınca kullanılır (94).

Oksijen ve nazal devamlı pozitif hava basınçlı havayolu cihazı (CPAP) tedavisi ile hipoksemik hastalarda ürik asit atılımı test edilmiş. KOAH'lı hastalarda oksijen tedavisi ile idrar ürik asit atılımı azalmıştır (95). Ayrıca çeşitli çalışmalar gece boyu CPAP kullanımı ile OSAS'lı hastalarda idrar ürik asit/kreatinin oranının azaldığını göstermiştir (93, 96). Kronik solunum yetmezliği olan hastalarda uzun süreli NİMV tedavisinin sonuçları rapor edilmiştir (97). Genel olarak NİMV, solunum kası yetersizliğini azaltarak, solunum sistemi kompliyansını iyileştirerek, oluşan mikroatelektazileri geri döndürerek, kronik hipoventilasyonu iyileştirerek, karbondioksit için solunum merkezi uyarı eşiğini azaltarak etkili olur (97).

NİMV hiperkapnik ve hipoksemik hastalarda yaygın olarak kullanılır ancak NİMV'un doku hipoksisi ve kronik solunum yetmezliği olan hastalarda ürik asit üzerine etkisi hakkında bilinenler azdır.

Kadowaki ve ark.'nın (98) Non-invaziv pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ile yaptıkları kronik solunum yetmezliği olan 29 hastadaki çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan karşılaştırmada pH değerinde anlamlı farklılık bulunamamış, parsiyel oksijen tedavi sonrası anlamlı olarak yükselmiş, parsiyel karbondioksit değerleri tedavi sonrası

anlamli olarak dūřuk bulunmuřtur. Hastaların %62'sinde NİMV tedavisi sonrası ürik asit / kreatinin oranında azalma olmuř ancak anlamlı azalma olmamıřtır (98). Bizim alıřmamızda ise NİMV tedavisi uygulanan 15 hastada tedavi öncesi pH'ı ile tedavi sonrası karřılařtırıldıđında anlamlı dūzelme gōrōldū. PaO₂ deđerinde anlamlı artıř gōrōlürken, PaCO₂ deđerinde anlamlı dūřuř gōrōldū. Ayrıca bizim çalıřmamızda diđer çalıřmada deđerlendirilmeyen arteriyel oksijen satürasyonunda, FVC ve FEV₁ deđerlerinde anlamlı yükselme, serum ürik asit deđerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı dūřme gōrōldū.

Çalışmamızın sınırlayıcıları; Birinci olarak diüretik, teofilin, digital ve aspirinin serum ürik asit metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda ürik asit düzeyini etkileyen ilaç kullanımı dışlama kriteri olarak alınmamıştır. İkinci olarak tedavi sürelerinin farklılığı idi. Üçüncü olarak demir eksikliği anemisi serum ürik asit düzeyini etkiler. Bizim alışmamızda serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve transferin düzeyi bakılmamıştır. Çalışmamızda hastaların acil serviste veya kliniğe yatışlarında tedavi başlangıcında AKG, biyokimyasal tetkikler için kan örneği alınabildiği halde bazı hastaların genel durumlarının bozukluğu nedeniyle SFT erken dönemde yaptırılmamış olup klinik durumları elverdiğinde ilk SFT yaptırılmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda serum ürik asit düzeyi artar. Bizim alışmamızda böbrek yetmezliği olması dışlama kriteriydi. Ayrıca serum ürik asidi, kreatinin oranı değerü ile dūzeltilerek çalışmada incelenmiştir.

Sonuç olarak; alışmamızda, KOAH AA olgularında serum ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu, atağın ağırlığı ile korele olduğu ve tedavi sonunda anlamlı düzeyde dūřme gösterdiği saptandı. KOAH AA olgularında serum ürik asit ve ürik asit/kreatinin oranının hipoksi belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. Celi BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ESR position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
2. Siafakas NM, Vermeire P, Gurur NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ERS-Consensus Statement. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
3. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
4. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Workshop Report. Global initiative for chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health, 2003:1-30.
5. Tatlıcıoğlu T. Tanım ve Ayırıcı Tanı. Umut S, Erdiñç E (editörler). Tanım ve Ayırıcı Tanı. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2000. 1-7.
6. Piquette CA, Rennard SI, Snider GL. Chronic Bronchitis and Emphysema. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 3th edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. 1199-201.
7. Vermier PA. Definition of COPD. In: Von Herwaarden CLA, Rogine JE, Vermire P, Von Weel C. (eds). *COPD: Diagnosis and treatment*. Amsterdam: Excerpta Medica;1996. 1-11.
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med* 2006;3: 442.
9. Pavwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004;364:613-20.
10. Sağlık İstatistikleri 2001. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı APK Kurulu Başkanlığı Yayınları; 2002. 56.
11. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976;24:3-18.
12. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Marino DM. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Res J* 2006;28:523-32.
13. Kocabas A, Hancioglu A, Turkyilmaz S, Unalan T, Umut S, Cakir B, Vollmer W, Buist S. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (Bold-Turkey Study). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2006; 3: A543.
14. Kocabaş A. KOAH: Epidemiyoloji ve doğal gelişim. Umut S, Erdiñç E (editörler). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2000. 8-25.
15. Grafton & Douglas. *Epidemiology of COPD. Respiratory Disease*. 4th edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1989. 490-538.
16. Umut S, Erdiñç E (editörler). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Galenos Yayınları; 2008. 18.

17. Samurkaşoğlu B. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Saryal SB, Acıcan T (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp; 2003. 9–20.
18. Erdiñç E, Erk M, Tatlıcioğlu T, Kocabaş A, Süerdem M, Umut S, Mirici A, Yılmaz V, KOAH Çalışma Grubu. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1: 2.
19. Wiedermenn HP, Stoller JK. Lung disease due to α -1 antitrypsin deficiency. Curr Opin Pulm Med 1996; 2:155-60.
20. American Thoracic Society. Standarts for the diagnoss and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 225-44.
21. Burrows B. Differential Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Chest 1990; 97: 165-985.
22. Browne RJ, Mannino DM, Khovry, MS, Alpha-1 antitigrosin deficiency deaths in the United States From 1979–1991; Chest 1996; 110: 78-83.
23. Molfino N. Genetics of COPD Chets 2004; 125: 1929-40.
24. Gold DR, Wong MPUX, Wypi JD, et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. N Ergi J Med 1996; 335:931-7.
25. Busset AS. Risk Factors for COPD. Eur Respri Rev 1996; 6: 253-8.
26. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD. Eur Respir J 1999;13:1109-14.
27. Hogg J. Latent adenoviral infections in the pathogenesis of COPD. Eur Respir Rev 1997;7:216-20.
28. Utku T, Dikmen Y. KOAH ve beslenme. Solunum 2002;3:421-9.
29. Umut S, Erdiñç E (editörler). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Ankara: Galenos Yayınları; 2008. 36
30. Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology. In: Postma DS, Siafakas NM (eds). Management of Chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Society Journals. Sheffield: ERS Monograph; 1998. 92–101.
31. Riise GC. Bronchial brush biopsies: a bronchoscopic method for the study of bronchial epithelial cells and airway inflammation. Eur Respir Rev 1998; 8: 1086–8.
32. Majori M, Gabrielli M, Cuome A, et al. Cellular inflammation in chronic obstructive bronchitis. Eur Respir J 1995; 8: 227.
33. Jeffery PK. Pathophysigoloy. In: Van Herwaarden CLA, Repine JE, Vermeire P, Van Weel C (eds). COPD: diagnosis and treatment. Amsterdam: Excerpta Medica; 1996. 25–32.
34. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1646–52.
35. Çavdar T, Ekim N (editörler). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2000. 2.
36. Snider GI, Kleinerman, J, Thurlbeck WM, et al. The definition of emphysema: report of a National Hesart and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop, Am Rev Respir Dis 1985; 132: 182-5.
37. Nagai A, Thurlbeck WM. Seanning electron microscopic observations of emphysema in humans: a descriptive study. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 901-8.

38. Saetta M, Shiner R, Angus GE, et al. Destructive index; a measurement of lung parenchymal destruction in smokers, *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 764-9.
39. De Mellob D, Rerd, LM. Chronic bronchits, In: Soldara MJ (ed), *Pathology of pulmonary disease*. 1st edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. 287-94.
40. Yıldırım N, KOAH Fizyopatolojisi. Umut, S, Yıldırım N (editörler). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2005. 58-70.
41. Stanescu DC, Pride NB. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds). *Respiratory Medicine*. Edinburg: WB Saunders Company; 2003.1155-70.
42. Senior RM. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, pathophysiology and pathogenesis. In: Fishman AP, Elias JA, Grippi MA (eds). *Pulmonary disease and disorders*. Newyork: McGraw Hill Third Edition; 1998. 659-81.
43. Erdinç E, Erk M, Tatlıcıoğlu T, Kocabaş A, Süerdem M, Umut S, Mirici A, Yılmaz V, KOAH Çalışma Grubu. *Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2000. 1:1-25.
44. Keatings VM, Collins P, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced from patients with chronic obstructive disease. *Am J Crit Care Med* 1997;153:530-4.
45. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). *Solunum* 2002; 1:56-65.
46. Akın M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında semptomlar. In: Umut S, Erdinç E, (eds). *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı*. 2. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2000. 33-5.
47. Balcı K. *Göğüs Hastalıkları*. 3. Baskı. Konya: Atlas Kitapevi; 1993. 225-31.
48. Bartu Saryal S. Solunum Fonksiyon Testleri. Bartu Saryal S, Acıcan T (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003. 55-7.
49. Demir T. KOAH'da Solunum Fonksiyon Testleri. Umut S, Yıldırım N (editörler). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2005. 74-82.
50. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acut exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1285-91.
51. Bergin CJ, Müller NL, Nichols DM, et al. CT in the quantitative assessment of emphysema. *J Thorac Imag* 1986; 1:94-103.
52. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398-401.
53. Celli BR. Standards for the optimal management of COPD. *Chest* 1998; 113:283-7.

54. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77–120.
55. Voelke INF, MacNee W (eds). Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Chronic Obstructive Lung Disease*. London: BC Dekker Inc; 2002. 352-63.
56. National Institutes of Health. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-76.
57. Acıcan T, Gülbay BE. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2 :42
58. Gürkan Ural Ö, Kaya A. KOAH'ta NIMV. In: Saryal S (editör). *KOAH Akut Atakta Tanı ve Tedavi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002. 144-59.
59. Pratter R, Irwin RS. A physiologic approach to managing respiratory failure. In: Irwin RS, Cerra FB, James B (eds). *Intensive Care Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins; 1999. 571-6.
60. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care* 2001; 163:283-91.
61. Umut S, Erdiñç E (editörler). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğçer Hastalığı*. Ankara: Galenos Yayınları; 2008. 6: 203
62. Burtis C, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Çev. Aslan D. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. 4:422
63. Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18:858–65.
64. Sahebajami H. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1998; 113:1604-8.
65. Umut S, Erdiñç E (editörler). *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğçer Hastalığı*. Toraks Kitapları. Ankara: Galenos Yayınları; 2008. 6:193
66. Elsayed NM, Nakashima JM, Postlethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung. *Arch Biochem Biophys* 1993; 302:228–32.
67. Westing YH, Ekblom B, Sjödin B. The metabolic relation between hypoxanthine and uric acid in man following maximal short-distance running. *Acta Physiol Scand* 1989; 137:341-5.
68. Yoshino M, Kato K, Murakami K, Katsumata Y, Tanaka M, Mori S. Shift of anaerobic metabolism in the rats acclimatized to hypoxia. *Comp Biochem Physiol* 1990; 97:342-44.
69. Elsayed NM, Nakashima JM, Postlethwait EM. Measurement of uric acid as a marker of oxygen tension in the lung. *Archives of biochemistry and biophysics* 1993; 302:228-32.
70. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: Validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107:1991–7.

71. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:173-8.
72. Uzun K, Vural H, Ozer F, Imecik O. Diagnostic value of uric acid to differentiate transudates and exudates. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 661-5.
73. Hassoun P, Shedd A, Lanzillo J, Thappa V, Landman M, Fanburg B. Inhibition of pulmonary artery smooth muscle cell growth by hypoxanthine, xanthine and uric acid. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 617-24.
74. Mateous AF, Garcia PJ, Gomez FP, Ramos HT, Lopez JM. Degradation of purine nucleotides in patient with chronic obstruction to airflow. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 328-30.
75. Dülger H, Uzun K, Özbay B ve ark. Kronik obstruktif akciğer hastalığında hipoksi göstergesi olarak serum ürik asit düzeyleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2003;1:1-4.
76. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I, Shum C. Serum uric acid to creatinine ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2007; 185:21-4.
77. Shimizu Y, Nagaya N, Satoh T, et al. Serum acid uric level increases in proportion to the severity of pulmonary thromboembolism. *Circ J* 2002; 66:571–5.
78. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:487–92.
79. Oya H, Nagaya N, Satoh T, et al. Haemodynamic correlates and prognostic significance of acid uric in adult patients with Eisenmenger syndrome. *Heart* 2000; 84: 53–8.
80. Gosker HR, Bast A, Haenen GR, et al. Altered antioxidant status in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Respir Med* 2005; 99:118–25.
81. Lopez IH. Serum uric acid levels among patients with chronic obstructive pulmonary disease [abstract]. *Chest* 2003;124:168S.
82. Hasday JD, Grum CM. Nocturnal increase of urinary uric acid/creatinine ratio: a biochemical correlate of sleep-associated hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:534–8.
83. McKenon JL, Saunders NA, Murree-Allen K, et al. Urinary uric acid to creatinine ratio, serum erythropoietin and blood 2,3-disphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:8–13.
84. Sato N, Kurashima K, Ubukata M, et al. Prognostic significance of serum uric acid in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving home oxygen therapy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2003; 41: 74–80.
85. Saito H, Nishimura M, Shibuya E, et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 2002;122:1686–94.

86. No authors listed. Intracellular monitoring of experimental respiratory failure. Collaborative Group on Intracellular Monitoring. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:484–7.
87. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006;27: 1174–81.
88. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902–7.
89. Krachman SL, Criner GJ. Sleep and long-term ventilation. *Respir Care Clin N Am* 2002; 8: 611-29.
90. Hasday JD, Grum CM. Nocturnal increase of urinary uric acid: creatinine ratio. A biochemical correlate of sleep-associated hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 534-8.
91. Yoshino M, Hayashi R, Katsumata Y, Mori S, Mitarai G. Blood oxypurines and erythrocyte 2, 3-diphosphoglycerate levels at high altitude hypoxia. *Life Sci* 1980; 27: 1265-9.
92. Sutton JR, Toews CJ, Ward GR, Fox IH. Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metabolism* 1980;29: 254-60.
93. Saito H, Nishimura M, Shibuya E, et al. Tissue hypoxia in sleep apnea syndrome assessed by uric acid and adenosine. *Chest* 2002; 122:1686-94.
94. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V, Donner CF. Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:173-8.
95. Mateos FA, Gomez PF, Puig JG, Jimenez ML, Ramos TH, Mantilla JG. Enhanced adenine nucleotide degradation in chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen therapy. *Adv Exp Med Biol* 1989; 253A: 333-8.
96. Sahebji H. Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1998; 113: 1604-8.
97. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 540-77.
98. Kadowaki T, Hamado H, Yokoyama A, et al. Significance Of Serum Uric Acid In patients With Chronic Respiratory Failure Treated With Non-invasive Positive Pressure Ventilation. *Intern Med* 2007; 691-7.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ercüment Ege, Prof. Dr. R. Oktay Gözü, Prof. Dr. Mehmet Karadağ, Prof. Dr. Esra Uzaslan ve Doç. Dr. Dane Ediger'e,

Eğitimim ve tezimin her aşamasında esirgemediği çaba ve desteğinden dolayı tez danışmanı hocam Doç. Dr. Ahmet Ursavaş'a,

Asistanlığım süresince bilgilerinden faydalandığım Uzm. Dr. Funda Coşkun'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostlukları ve yardımlarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma, bütün Göğüs Hastalıkları hemşire ve personeline,

Bana her zaman desteğini ve sevgisini esirgemeyen hayat arkadaşım ve meslektaşım, sevgili eşim Nihal'e,

Uzman olunca yeniden mecburi hizmet görevine gönderileceğimden dolayı küçük yaşında Ankara'da yatılı okumak zorunda kalan oğlum İsmail'e,

İlköğretim 7. sınıf öğrencisi kızım Meryem'e,

Anneme, babama, kardeşlerime ve diğer tüm sevdiklerime çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

08.03.1967'de Giresun Elmabelen Köyü'nde doğdum. Öğrenim hayatıma Elmabelen İlkokulu'nda başladım. Ortaokulu Yağlıdere Lisesi'nde okuduktan sonra liseyi Gümüşhane Mareşal Fevzi Çakmak Öğretmen Lisesi'nde bitirdim. 1986 yılında üniversite sınavını kazanarak Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenimime devam ettim. Üniversiteden 1992'de mezun olduktan sonra mecburi hizmetimi yapmak için Tokat Yeşilyurt Merkez Sağlık Ocağı'na atandım. Mecburi hizmetimi tamamladıktan sonra 2004 yılında Kütahya Domaniç Merkez Sağlık Ocağına tayin oldum. Tokat ve Kütahya'da çalıştığım sağlık merkezlerinde aynı zamanda sağlık grup başkanlığı görevleri de yaptım. 1995'de Bursa Karacabey Yenisarıbey Sağlık Ocağına tayin olduktan sonra askerlik görevi için ayrıldım. Askerliğimi yedek subay olarak Ankara Mamak 28. Mekanize Piyade Tugayı'nda yaptım. Askerlik dönüşü Bursa'da çeşitli sağlık kurumlarında çalıştım. Aynı zamanda 1999-2004 yıllarında özel sağlık merkezi işletmeciliği yaptım. 2004 yılında TUS sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisas yapmaya hak kazandım. 01.04.2005 tarihinde ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde ihtisasa devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.